

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

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARI İLE
GELİŞEN HASTANE ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arzu BURNAZ

Trabzon-2015

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

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARI İLE
GELİŞEN HASTANE ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Arzu BURNAZ

Tez Danışmanları:
Prof. Dr. Ahmet KALKAN
Doç. Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU

Trabzon-2015

*Tezimi, benim bu günlere gelmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan
sevgili aileme ithaf ediyorum*

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İftihar Köksal'a, tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Kalkan'a, ikinci tez danışmanım Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gülçin Bayramoğlu'na, Anabilim Dalımızın diğer Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Gürdal Yılmaz ve Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya, Anabilim Dalımız Araştırma Görevlileri Seval Sönmez Yıldırım, Serhat Atalar, Hanife Nur Karakoç, Nurten Nur Kenc'e, değerli arkadaşım Ayşe Eda Gençaliođlu'na, sevgili dostlarım Leyla Koç, Esra Koç, Hatice Bolatgıran'a ve aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla...

Dr. Arzu BURNAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonlar	3
2.1.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonların Tanımı	3
2.1.2. Spesifik Enfeksiyon Tipleri	4
2.1.3. Hastane Enfeksiyonlarının Önemi	5
2.1.4. Hastane Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	5
2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	6
2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri	7
2.2.2. Patogenez	8
2.2.3. Epidemiyoloji	9
2.2.4. Klinik Özellikler	10
2.2.4.1. Hastane İlişkili Pnömoni	10
2.2.4.2. Toplum Kaynaklı Pnömoni	11
2.2.4.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	11
2.2.4.4. Endokardit	12
2.2.4.5. Menenjit	12
2.2.4.6. Cilt, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları	12
2.2.4.7. Üriner Sistem Enfeksiyonları	13
2.2.4.8. Diğer enfeksiyonlar	13
2.2.5. <i>Acinetobacter</i> spp.'de Antibiyotik Direnci	13
2.2.5.1. Tanımlamalar	13
2.2.5.2. İlaç Direnci Prevalansı	14
2.2.5.3. Antibiyotik Direnci Risk Faktörleri	14

	v
2.2.5.4. Dirençli <i>A.baumannii</i> 'ye Bağlı Enfeksiyonlarda Prognoz	15
2.2.5.5. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	15
2.2.6. Tedavi	21
2.2.6.1. Duyarlı Mikroorganizmalar İçin Birinci Seçenek Tedaviler	22
2.2.6.2. Dirençli Mikroorganizmalar İçin Alternatif Tedaviler	23
2.2.6.3. Spesifik Enfeksiyon Bölgeleri için Ek Öneriler	24
3. MATERYAL ve METOD	27
3.1. Olgular	27
3.1.1. Olguların Seçimi	27
3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
3.2. Verilerin Toplanması	28
3.3. Mikrobiyolojik Çalışma	29
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
6.1. Sonuçlar	69
6.2. Öneriler	71
7. ÖZET	73
8. SUMMARY	75
9. KAYNAKLAR	77
10. EKLER	97

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin aminotransferaz
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin tri-fosfat
BK	Beyaz küre (lökosit)
BOS	Beyin-omirilik sıvısı
C	Sitozin
cc	Santimetreküp (cm ³)
cc/sa	Santimetreküp/saat
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
cfu	Colony forming unit (koloni oluşturan birim)
cfu/ml	Koloni oluşturan birim/mililitre
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
CMV	Sitomegalovirüs (<i>Cytomegalovirus</i>)
CRP	C-reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	European Centers for Disease Control and Prevention
EIA (ELISA)	Enzyme Immunoassay (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
EKG	Elektrokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı

ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacter spp.</i>
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen (inspire edilen oksijen fraksiyonu)
G.	Guanin
g/dl	Gram/desilitre
GSBL	Geniş spektrumlu beta-laktamaz
HIV	Human Immundeficiency Virus
IF	İmmünfloresan
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
kDa	kilodalton
KOH	Potasyum hidroksit (potassium hydroxide)
MBL	Metallo-beta-laktamaz
MDR	Multidrug-resistant (Çoklu ilaç dirençli)
mg/dl	Miligram/desilitre
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon (minimum inhibitory concentration)
Micro-IF	İmmunfloresan mikroskopi (Immunofluorescence Microscopy)
ml	Mililitre
mm/sa	Milimetre/saat
mm ³	Milimetreküp
MRSA	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-resistant <i>S. aureus</i>)
MYSTIC	The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
NHSNN	National Healthcare Safety Network (Ulusal Sağlık Hizmetleri Güvenlik Ağı)
OmpA	Dış membran proteini A (outer membrane protein A)
OMP	Dış membran proteini
PBP	Penisilin bağlayıcı protein
PCR	Polimarese Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PDR	Pandrug-resistant (Tüm ilaç dirençli)
PEEP	Positive end-expiratory pressure (pozitif son ekspiratuar basınç)
PNL	Polimorf nüveli (çekirdekli) lökosit
RIA	Radioimmunoassay

S tipi koloniler	Düzgün (smooth) koloniler
SAPS-II	Simplified Acute Physiology Score II (Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor)
SHİE	Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetmezlik Değerlendirme)
spp.	Species (türler)
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System (Töropatik Girişim Skorlama Sistemi)
TSI	Triple Sugar Iron (üçlü şeker ve demir)
U/l	Ünite/litre
XDR	Extensively drug-resistant (İleri derecede ilaç dirençli)
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
°C	Santigrad derece
µl	Mikrolitre
µg/l	Mikrogram/litre

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Acinetobacter baumannii önemli bir nozokomiyal patojendir. Bunun nedeni; kısa süre içerisinde tüm antibiyotik gruplarına direnç kazanması ve tüm dünyada hastanelerde sebep olduğu salgınlardır. *A. baumannii* enfeksiyonları özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) görülmekte olup sıklıkla mekanik ventilatör veya diğer invazif araçlarla ilişkili bulunmuştur. Tedavisinde sorunlar yaşanan pnömoni, üriner enfeksiyon, kateter enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu ve menenjitte sebep olabilir (1, 2).

Son yıllarda Türkiye’de ve dünyada karbapenem dirençli *A.baumannii* izolasyonunda artış görülmektedir (3, 4). *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda en iyi tedavi seçeneği karbapenemler olup artış gösteren karbapenem direnci tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır (5).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* edinilmesi konusunda yapılan çalışmalarda anlamlı bulunan risk faktörleri; üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı, mekanik ventilasyon, yüksek APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) ve TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) skorları olarak belirtilmiştir (6, 7). Karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında ise belirgin risk faktörlerinin erişkin yaş grubu, erkek cinsiyet, uzun süreli hospitalizasyon, hospitalizasyon öyküsü, mekanik ventilasyon, polimikrobiyal enfeksiyonlar ve öncesinde antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir (8).

Karbapenem dirençli suşlarla enfeksiyon gelişim riskini artıran faktörleri belirlemek, bu enfeksiyonların azaltılmasına yönelik önlemlerin alınmasına ve kontrol programlarının gelişmesine katkı sağlamaktadır. Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları kurumumuz için önemli bir sorun olarak gözükmektedir. Risk faktörlerinin saptanması bu konuda alınabilecek önlemlerin ne olabileceği konusunda önemli katkılar sağlayabilir.

Bu çalışmada, karbapenem dirençli *A.baumannii* suşları ile gelişen enfeksiyonlarda tanımlanmış risk faktörlerinin ve mortalitenin araştırılması amaçlandı. Bu sayede

karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarına yönelik önlemlerin geliştirilmesi sağlanabilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonlar

2.1.1. Hastane İlişkili Enfeksiyonların Tanımı

Hastane enfeksiyonları veya yeni ifade şekliyle “sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar” (SHİE), bir hastanın hastanede veya başka bir sağlık kuruluşundaki bakım sürecinde gelişen ve hasta sağlık kuruluşuna başvurduğu sırada gözlenmeyen veya kuluçka döneminde olmayan enfeksiyonlardır (9).

Genellikle hastane enfeksiyonları, hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonra 10 gün içerisinde gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Cerrahi alan enfeksiyonlarında ise ameliyat tipine göre, ameliyattan sonraki 30 veya 90 gün içinde gelişen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak kabul edilir. Öyküsünde bakımevinde yaşamak, evde intravenöz tedavi, yara bakımı, hemşirelik hizmeti, son 30 gün içinde hastaneye veya hemodiyaliz ünitesine başvurma, intravenöz kemoterapi, son 90 gün içinde iki veya daha fazla gün hastanede yatış öyküsü olan hastalardaki enfeksiyonlar SHİE olarak tanımlanır (9).

Hastane enfeksiyonları, endojen veya ekzojen kaynaklı organizmalar sebebiyle gelişebilir. Endojen kaynaklar cilt, burun, ağız, gastrointestinal kanal veya vajen gibi normalde mikroorganizmaların bulunduğu vücut yüzeyleri; ekzojen kaynaklar ise hasta bakım hizmetlerini veren personel, ziyaretçiler, tıbbi aletler, hasta bakım malzemeleri ve çevresi gibi hastanın vücudunun dışında kalan kaynaklardır (9).

Hastane enfeksiyonu tanısı genellikle fizik muayene ile direk gözlem, hasta dosyaları veya diğer kayıtların değerlendirilmesi ile konulur. Bazı özel enfeksiyon tipleri için takip eden hekim veya cerrahın klinik olarak veya cerrahi işlem, endoskopik gözlem gibi tanıya yönelik değerlendirmeleri sırasında hastane enfeksiyonu tanısı koyması kabul edilebilir bir kriterdir (9).

Aşağıda belirtilen durumlarda hastane enfeksiyonu düşünülmez:

1. Hastaneye kabul sırasında var olan enfeksiyonun komplikasyonları veya yayılımı ile gelişen enfeksiyon,
2. Transplental geçişi olan enfeksiyonların infantta görülmesi veya doğumdan sonra 48 saat içinde gelişen enfeksiyon,
3. Latent enfeksiyonun reaktivasyonu.

Aşağıda belirtilen durumlar ise enfeksiyon olarak değerlendirilmez:

1. Kolonizasyon, yani mikroorganizmanın müköz membranlarda, ciltte, açık yarada, çıkartılarda veya sekresyonlarda bulunması, fakat klinik enfeksiyon semptom ve bulgularının olmaması,
2. Hasara karşı doku cevabı sonucu veya kimyasallar gibi bazı non-enfeksiyöz ajanlara karşı gelişen inflamasyon cevabı (9).

2.1.2. Spesifik Enfeksiyon Tipleri

Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network (CDC/NHSNN) tarafından hastane enfeksiyonlarını tanımlamak için enfeksiyon bölgelerine has tanımlamalar geliştirilmiştir. Tespit edilen enfeksiyonun hastane kaynaklı olduğuna karar verildiğinde belirlenen kriterlere göre spesifik enfeksiyon bölgesi tanımı yapılmalıdır (Ek-1.)

Spesifik enfeksiyon bölgeleri 14 temel sınıfa ayrılmıştır:

1. Üriner sistem ilişkili enfeksiyon
2. Cerrahi alan enfeksiyonu
3. Kan dolaşımı enfeksiyonu
4. Pnömoni
5. Pnömoni dışındaki alt solunum yolu enfeksiyonları
6. Ventilatör ilişkili olay
7. Kemik ve eklem enfeksiyonları
8. Santral sinir sistemi enfeksiyonları
9. Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları
10. Göz, kulak, burun, boğaz ve ağız enfeksiyonları
11. Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
12. Genital sistem enfeksiyonları

13. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
14. Sistemik (disemine) enfeksiyonlar

2.1.3. Hastane Enfeksiyonlarının Önemi

Hastane enfeksiyonları, sağlık hizmetleri kalite değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır ve sağlık hizmetlerinden alınan sonuçların olumsuz etkilenmesine sebep olabilmektedir. Bunun nedenleri kısaca dört maddede özetlenebilir. Hastane enfeksiyonları;

- Hasta yatış süresini uzatır.
- Hayat kalitesinde bozulmaya, iş gücü ve üretkenlik kaybına neden olur.
- Morbidite ve mortalite oranını artırır.
- Tedavi maliyetinde yüksek oranda artışa sebep olur (10).

2.1.4. Hastane Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Hastane enfeksiyonları tüm dünyada hastanede yatan hastaların en sık karşılaştığı komplikasyonlardır. Dünya verilerine göre hastane enfeksiyonu sıklığı %3-17 arasında değişmekle birlikte gelişmemiş ülkelerde hastane enfeksiyonu gelişme riskinin gelişmiş ülkelere oranla 2-20 kat artmış olduğu bildirilmiştir (11).

Hastane enfeksiyonları konusundaki yayınların çoğu gelişmiş ülkelerde yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) dört bölgesini temsil eden 14 ülke ve 55 hastanede yapmış olduğu bir prevalans çalışmasında yatan hastaların ortalama %9'unda hastane enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir (12, 13). Yine DSÖ raporuna göre sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl 1.7 milyon SHİE ile bu enfeksiyonlara bağlı 99.000 ölüm geliştiği ve bu enfeksiyonların %32'sinin üriner sistem ilişkili enfeksiyon, %22'sinin cerrahi alan enfeksiyonu, %15'inin pnömoni ve %14'ünün kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (11).

Türkiye'de hastane enfeksiyonu oranının %5-15 arasında değiştiği kabul edilmektedir (14). Türkiye'de yapılan bir nokta prevalans çalışmasında 22 farklı merkezden 56 YBÜ ve 236 olgu değerlendirilmiş, YBÜ'de edinilmiş enfeksiyon prevalansı %49 olarak bulunmuştur. En sık görülen enfeksiyonlar; pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları (%28), laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı

enfeksiyonu (%23) ve üriner sistem ilişkili enfeksiyon (%16) olarak tespit edilmiştir (11). Türkiye’de yapılan daha geniş kapsamlı (43 farklı merkez, 133 yoğun bakım ünitesi, 1030 olgu) bir başka nokta prevalans çalışmasında ise yoğun bakım ünitelerinde kazanılmış enfeksiyon prevalansı %21 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen enfeksiyonlar: pnömoni (%45.5), laboratuvar tarafından kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (%26) ve üriner sistem ilişkili enfeksiyon (%18) olarak saptanmıştır (11).

Hastane enfeksiyonları özellikle immünesupresif hastaların sık olarak yatırıldığı, invaziv girişimlerin yaygın olarak yapıldığı servis ve yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu referans hastanelerde önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonlarının sıklığında artışa yol açan birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Altta yatan sağlık durumu ile ilgili olanlar: ileri yaş, malnütrisyon, alkolizm, ağır sigara içiciliği, kronik akciğer hastalığı, diyabet; akut hastalık durumu ile ilgili olanlar: cerrahi, travma, yanık; invaziv girişimlerle ilgili olanlar: endotrakeal veya nazal entübasyon, santral venöz kateterizasyon, hemodiyaliz, cerrahi drenaj kateteri, nazogastrik tüp, trakeostomi, üriner kateter; tedaviyle ilişkili olanlar: kan transfüzyonu, öncesinde antibiyotik kullanımı, immünesupresif tedavi, stres ülser profilaksisi, yatay pozisyon, parenteral nütrisyon ve uzun süre hospitalizasyondur (15).

2.2. *Acinetobacter baumannii*

Çoklu-ilaç dirençli patojenler hem hastane ilişkili hem toplum kaynaklı enfeksiyonlar açısından giderek önem kazanmaktadır. En sık rastlanan, ciddi enfeksiyonlara yol açan ve çoklu-ilaç direnci gösteren patojenler “ESKAPE” kısaltması adı altında, “*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.*” olarak bilinmektedir. *A. baumannii* geçmiş yıllarda birçok antibiyotiğe duyarlı iken günümüzde bütün ilk seçenek antibiyotiklere direnç gösterdiği tespit edilmektedir (16).

Acinetobacter baumannii genellikle hastane enfeksiyonları ile ilişkili, özellikle uzun süre hastanede yatışı olan ve immünesuprese hastalarda insidansı yüksek fırsatçı bir patojendir. Doğada, toprak ve sulara yaygın olarak bulunur. Sulu ve nemli ortamları tercih ettiğinden hastaların ciltlerinin yanı sıra solunum ve orofarenks sekresyonlarından yüksek oranda izole edildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda antibiyotik direnç oranı artış gösterdiğinden önemi giderek artmaktadır (16).

2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck 1911 yılında *Acinetobacter* spp.'i topraktan kalsiyum asetatla zenginleştirilmiş ortamda izole etmiş ve ilk olarak *Micrococcus calco-aceticus* olarak isimlendirilmiştir. 43 yıl sonra Brisou ve Prevot tarafından hareketli olan *Achromobacter* spp.'den ayırıldığı için *Acinetobacter* ismi önerilmiştir (Yunanca akinetos hareketsiz demektir). Baumann ve arkadaşları ise 1968 yılında *Micrococcus calco-aceticus*, *Alcaligenes hemolyans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola* ve *Bacterium anitratum* gibi mikroorganizmalarla ilgili geniş kapsamlı bir çalışma yayınladıktan sonra *Acinetobacter* spp. ismi yaygın olarak kullanılmıştır. Baumann'ın çalışması sonucunda 1971 yılında, *Moraxella* ve Akriba Bakteriler Taksonomisi alt-komitesi tarafınca *Acinetobacter* spp. ismi resmi olarak kabul edilmiştir (16).

Acinetobacter cinsi, gram-negatif, zorunlu aerob, hareketsiz, nonfermentatif, 35-37°C'de üreyebilen, katalaz pozitif, oksidaz ve indol negatif, çoğunlukla kokobasil şeklinde görülen pleomorfik bir bakteridir. Gram boyama esnasında dekolorizasyonu zor olduğundan yanıltıcı olarak gram-pozitif olarak tiplendirilebilir veya *Neisseria* türleri ile karıştırılabilir (16, 17).

Standart besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilir, fakat gram-negatif bakterileri ayırtmakta kullanılan birçok biyokimyasal test negatif olduğundan identifikasyonu uzun sürebilmektedir. Erken üreme fazında 1-1.5 µm boyutlarında basil, üreme dışında veya sabit üreme fazında ise daha çok kokobasil olarak görülebilir. Kolonileri düzgün ve opaktır. MacConkey agar besiyerinde şeffaf, renksiz veya hafif pembe S tipi koloniler oluştururlar. Klinik örneklerden üretilibilmeleri için Herellea agar ve Leeds *Acinetobacter* Medium gibi seçici-ayırıcı besiyerleri geliştirilmiştir. TSI ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar. Toprak ve gaita gibi kontamine örneklerden izole etmek amaçlı içinde asetat ve amonyum tuzu bulunan sıvı mineral besiyeri kullanılabilir. *Acinetobacter* spp. ayrımı biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre yapılmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii* olup 44°C'de üreyebilme yeteneğine sahiptir (16, 17).

DNA G+C içeriği %39 ile %47 arasındadır. Bouvet ve Grimnot tarafınca 1986 yılında gerçekleştirilen DNA-DNA hibridizasyon çalışmaları ile *Acinetobacter* spp. 26 isimlendirilmiş tür ve 9 genotipe ayrılmıştır. Bunların çoğu çevrede yaygın olarak bulunan

ve insanda hastalığa yol açmayan türlerdir. *A. baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii* insanda hastalığa yol açabilen önemli türlerdendir. *Acinetobacter* spp.'de yer alan dört tür (*Acinetobacter* genotip 1: *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter* genotip 2: *A. baumannii*, *Acinetobacter* genotip 3 ve *Acinetobacter* genotip 13TU) fenotipik olarak çok zor ayırıldıklarından sıklıkla *Acinetobacter calcoaceticus-complex* adı altında belirtilir. *A. calcoaceticus* klinik olarak enfeksiyona çok nadir sebep olduğundan bu terminoloji yanıltıcı olabilir. Fakat *A. calcoaceticus-complex*'te yer alan diğer üç tür klinik olarak önemli türlerden olup hem toplum kaynaklı hem de hastane ilişkili enfeksiyonlara sebep olabilir. *A. baumannii*; bu genotipler arasında en önemli, klinik izolatlardan en sık izole edilen (*Acinetobacter* spp. izolatlarının %90'ından fazlasında) ve en çok direnç gösteren türdür (16).

2.2.2. Patogenez

Acinetobacter türleri virülansı düşük kabul edilen patojenler olup virülansına katkıda bulunan birçok faktör vardır:

1. *Acinetobacter* spp. kuru ve demirin az olduğu koşullarda uzun süre yaşayabilir.
2. Suşların bazılarında bulunan polisakkarit kapsül, hücre duvarı ile birlikte kompleman aktivasyonunu engeller ve fagositozu geciktirebilir.
3. *Acinetobacter* spp.'nin fimbriaları ile adezyonu sonucu bronş epitel hücrelerinde akciğerin kolonizasyonu kolaylaşır ve cansız yüzeylerde kolonizasyonu biyofilm oluşumuna sebep olur.
4. Hücre duvarındaki lipid A maddesi diğer Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi önemli toksik özelliğe sahiptir.
5. *Acinetobacter baumannii*'nin virülansına katkıda bulunan en önemli faktörler ise dış membran proteini A (OmpA), polisistronik siderofor aracılı demir taşıma sistemi ve karbon kaynaklarını ve metabolitlerini geniş oranda katabolize etme yeteneğidir (16, 18-22).

Dış membran proteinlerinin en önemli ve en yüksek oranda bulunan üyesi OmpA'dır. OmpA, komplemanlara direnç ve biyofilm oluşumundan sorumlu olup bakteriye konağın hem içinde hem dışında yaşama imkanı verir. Konak epitel hücresi ve mitokondrisine bağlanarak mitokondride şişme ve disfonksiyona, hem proteinlerinden biri olan sitokrom C salınımına, apoptozom oluşumuna ve apoptoz gelişimine sebep olur (16).

Biyofilm oluşturma yeteneği, bakteriye uygunsuz koşul ve çevrelerde uzun süre canlı kalabilme imkanı sağlamakta olup katkıda bulunan en önemli virulans faktörleri; bakterinin beslenme çeşitliliği, pili oluşumu, dış membran proteinleri ve makromoleküler sekresyonlardır. *A. baumannii*'nin cam, YBÜ'de kullanılan diğer cansız materyallerde ve epitel gibi canlı yüzeylerde biyofilm oluşturabildiği gösterilmiştir (16).

2.2.3. Epidemiyoloji

Acinetobacter türleri çevrede, toprakta, suda ve hastane çevresinde yaygın olarak bulunmaktadır (17, 23, 24). İnsan örneklerinden en sık izole edilen nonfermentatif bakteri olup sağlıklı kişilerde %25 oranında kolonize olduğu bildirilmektedir (22). Ciltte, yaralarda, solunum ve sindirim sisteminde kolonize olabilir (17, 25). Çevrede kuruma sonrası haftalarca yaşayabildiğinden hastanelerde fomitlerle yayılımı ve salgınlara yol açabilmesi kolaydır (18, 26, 27). Önem kazanmasının sebebi dış koşullara dayanıklı olması ve çoğul direnç kazanma yeteneğidir (28).

Tarihsel olarak nemli iklimlerin patojeni olarak bilinmekte olup 1970'lerden beri ılıman iklimlerde sıklığı artış gösteren nozokomiyal bir problem haline gelmiştir. *Acinetobacter* spp. dünya çapında hastane ilişkili ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlara sebep olması ile ünlüdür. NHSN tarafınca 2008 yılında ABD'de yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif basillerin sebep olduğu hastane ilişkili enfeksiyonların en sık sebebi olarak tespit edilmiştir (29).

Yoğun bakım ünitelerindeki debil ve uzun süreli bakım gerektiren, özellikle mekanik ventilatör bağımlı hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonu riski artmıştır (30). Diğer risk faktörleri; yakın zamanda geçirilen cerrahi girişim, santral vasküler kateterizasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme, üçüncü kuşak sefalosporin, florokinolon veya karbapenem kullanımınıdır (17, 31- 34). Yenidoğanlardaki risk faktörleri ise düşük doğum ağırlığı, total parenteral nutrisyon (TPN) ve santral venöz kateterdir (35, 36). *Acinetobacter* spp. salgınları; solunum ve ventilatör aletleri gibi ortak kaynak kontaminasyonu ve kolonize/enfekte hastalardan sağlık bakımı veren personelin elleri ile ilişkili bulunmuştur (37-39).

Acinetobacter spp. enfeksiyonlarının prognozu ile ilgili veriler sınırlı olup mortalite hızları yüksek bulunmuştur. Fakat bu yüksek oranların *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları ile ilişkili olup olmadığı kesin değildir (40). *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu gelişen

hastalarda mortalite hızını artıran risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabetes mellitus, YBÜ’de yatış, pnömoni, septik şok ve imipenem direnci olarak bildirilmiştir (41, 42).

Genellikle Asya ve Avustralya’da görülen toplum kaynaklı *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarının sıklığı yağışlı mevsimlerde artış göstermektedir (43- 46). Tropik Kuzey Avustralya’da, ağır toplum kaynaklı pnömoni vakalarının %10’unun sebebidir (47).

Savaş ve doğal afetler sonrası *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları sıklığında artış görülmüştür. Kore, Vietnam, Afganistan, Irak savaşları ve Türkiye’de yaşanan 1999 Marmara depremi sonrası özellikle önem kazanmıştır (48- 52). Türkiye’de öncesinde *Acinetobacter* spp. izolasyon oranı yüksek değilken 1999 Marmara depremi sonrası, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda en sık izole edilen nozokomiyal patojen olarak tespit edilmiştir (53).

2.2.4. Klinik Özellikler

Acinetobacter spp. insanlarda cilt, yara, solunum yolları ve gastrointestinal sistemi kolonize edebileceğinden izolasyon her zaman enfeksiyonu göstermez; bu nedenle kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı yapmak çok önemlidir (22, 25). En sık sebep olduğu enfeksiyonlar; ventilatör ilişkili pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (54).

A.baumannii spp.’nin sebep olduğu enfeksiyonlar şunlardır:

1. Hastane ilişkili pnömoni
2. Toplum kaynaklı pnömoni
3. Kan dolaşımı enfeksiyonu
4. Endokardit
5. Menenjit
6. Cilt, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları
7. Üriner sistem enfeksiyonları
8. Diğer enfeksiyonlar

2.2.4.1. Hastane İlişkili Pnömoni

Acinetobacter spp.’ye bağlı pnömoni özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı takip edilen hastalarda gelişir ve sıklıkla bir haftadan daha geç

başlangıçlıdır (22). Genellikle öncesinde kolonize olan vakalarda gelişir. Ventilator ilişkili pnömoni sıklığındaki artış özellikle solunum cihazlarının kontaminasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Mekanik ventilatöre bağlı takip edilen hastalarda enfeksiyon, havayolu kolonizasyonundan mutlaka ayırt edilmelidir (22, 55).

Acinetobacter pnömonileri genellikle multilober olup kavitasyon, plevral effüzyon ve bronkopulmoner fistül gelişme sıklığı yüksektir (22). Mortalite oranı %35-70 arasında tespit edilmiştir. Fakat atfedilen mortalitenin belirlenmesi çok zordur, çünkü vakaların çoğunda hayatı tehdit eden komorbid faktörler vardır. Komorbid hastalıklar, sekonder bakteremi ve septik şok varlığı kötü prognozla ilişkilidir (22, 56-61).

2.2.4.2. Toplum Kaynaklı Pnömoni

En sık güneybatı Asya ve Avustralya'da görülür. Mikroorganizmanın farenjeal kolonizasyonu, agresif pnömoni ve yüksek fatalite hızları ile karakterizedir (62). Risk faktörleri; 45 yaşından büyük olmak, sigara kullanımı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, alkolizm ve kanserdir (63). Ani başlangıçlı ve hızlı solunum yetmezliği, hemodinamik instabilite ve septik şok gelişimi sıklıkla görülür (64-66).

2.2.4.3. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1.4-2.5'inde etken *Acinetobacter* spp. olup en sık gözlenen kaynakları vasküler kateterler ve solunum sistemidir. Diğer kaynaklar üriner sistem, yara-yumuşak doku ve abdomen enfeksiyonlarıdır (22, 67-71). ABD'de NHSN'e 2009 ve 2010 yılları arasında bildirilen *A. baumannii*'ye bağlı kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında karbepenem direnci %67 olarak bildirilmiştir (72).

Acinetobacter baumannii'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu risk faktörleri; YBÜ takibi, mekanik ventilasyon, cerrahi girişim, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immüsupresyon, travma, yanık, malignite, santral venöz kateter, invaziv girişimler ve uzun süreli hospitalizasyon olarak belirtilmektedir (22, 68, 69, 71, 73-76). Vakaların yaklaşık 1/3'ünde septik şok gelişmekte olup mortalite oranı %20-60 arasındadır (68, 70, 71, 73, 77, 78).

2.2.4.4. Endokardit

Acinetobacter spp., doğal ve protez kalp kapağı endokarditlerinin çok nadir bir sebebidir (79-81). Tipik olarak akut başlangıçlı ve agresif seyirlidir. Doğal kapak endokarditinde mortalite, şüphe edilmesi ve tanı konulması daha geç olduğundan protez kapak endokarditindekinden daha fazladır (79).

2.2.4.5. Menenjit

Acinetobacter spp., nozokomiyal menenjitlerin nadir bir sebebidir (82-84). Risk faktörleri; nöroşirurjikal girişim, kafa travmasına sekonder BOS kaçağı, öncesinde antibiyotik kullanımı ve intrakraniyal kanamadır (22, 55, 85-87). Lösemili pediatrik vakalarda kontamine metotreksatin intratekal uygulanması ile ilişkili olarak *Acinetobacter* spp.'ye bağlı menenjit salgınları bildirilmiştir (88). Mortalite oranı %20-30 arasında değişmekte olup yaşayan hastalarda ağır nörolojik defisitler gelişebilmektedir (22, 83, 87, 89). Toplum kaynaklı *Acinetobacter* spp. menenjiti çok nadirdir, ılıman iklimlerde öncesinde sağlıklı olan kişilerde gelişmekte olup genellikle antibiyotiklere dirençli değildir (90). *Acinetobacter* spp.'nin ciltte kolonize olması nedeniyle BOS'ta izolasyonu yanıltıcı olarak enfeksiyon ile karıştırılabileceğinden enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımı yapmak önemlidir (86, 91).

2.2.4.6. Cilt, Yumuşak Doku ve Kemik Enfeksiyonları

Acinetobacter spp. cerrahi ve travmatik yaraları kontamine ederek şiddetli yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelite sebep olabilir. Savaş ve doğal afetler sonrası çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp.'nin etken olduğu travmatik yara enfeksiyonlarında artış görülmüştür (22, 55, 92). *Acinetobacter* spp. nadiren selülit ve folikülit gibi toplum kaynaklı veya nozokomiyal cilt enfeksiyonlarına yol açabilir (93, 94).

2.2.4.7. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem *Acinetobacter* spp. kolonizasyon oranı yüksek olup enfeksiyon insidansı düşüktür. Genellikle yaşlılarda, erkeklerde ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda görülmekte olup sıklıkla üriner kateter ilişkilidir (22, 67, 95).

2.2.4.8. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter spp. kontakt lens kullananlarda gözde kolonizasyon veya enfeksiyona yol açabilir (96). Sebep olduğu oküler enfeksiyonlar; korneal ülser, endoftalmit, periorbital selülit veya penetran travma sonrası enfeksiyonlardır. Katarakt veya diğer oküler cerrahiler sonrası postoperatif enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir (97, 98).

Acinetobacter spp., YBÜ'de ve mekanik ventilatöre bağlı takip edilen hastalarda nozokomiyal sinüzite sebep olabilir. Enfekte sinüsler alt solunum yollarına yayılım için rezervuar görevi gördüğünden, *Acinetobacter* spp. sinüziti pnömoni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (99, 100).

Periton diyalizi yapan hastalarda *Acinetobacter* spp. ilişkili peritonit, perkütan transhepatik kolanjiografi ve biliyer drenajla ilişkili kolanjit, pankreas veya karaciğer apsesi, otolog kemik iliği transplantasyonu sonrası tiflitis, osteomyelit ve septik artrit bildirilmiştir (22, 101-103).

2.2.5. *Acinetobacter* spp.'de Antibiyotik Direnci

Acinetobacter spp.'de kullanımda olan antibiyotiklere direncin ortaya çıkmasına sebep olan birçok mekanizma tespit edilmiştir (104).

2.2.5.1. Tanımlamalar

2011 yılında, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri Centers for Disease Control and Prevention (ECDC ve CDC) hastane enfeksiyonlarına yol açan mikroorganizmalar için antibiyotik direnç tanımları önermiştir (105). *Acinetobacter* spp. için aşağıdaki tanımlamalar belirlenmiştir:

1. **Çoklu ilaç Dirençli (Multidrug-resistant; MDR) İzolat:** Üç veya daha fazla antibiyotik sınıfının en az birine dirençlidir.
2. **İleri Derecede İlaç Dirençli (Extensively drug-resistant; XDR) İzolat:** Kolistin hariç diğer antibiyotiklere dirençli izolat olarak tanımlanır.
3. **Pandrug-rezistan (PDR) İzolat:** Tüm antibiyotiklere dirençlidir.

Heterorezistans ise tek bir suş içerisinde dirençli subpopülasyonların olması şeklinde tanımlanmakta olup *Acinetobacter* spp. suşları içerisinde de gözlemlendiği bildirilmektedir.

2.2.5.2. İlaç Direnci Prevalansı

1980'li yıllardan itibaren, dirençli suşların hastane enfeksiyonlarına sebep olma sıklığı artış göstermiştir (60, 67, 106, 107). Karbapenem dirençli suşlar dünya çapında ortaya çıkmaktadır (108-113). 2009 yılında dünya çapında 100 merkezden yapılan süreyans çalışmasında *Acinetobacter* spp.'de seftazidim direnç oranı %61, siprofloksasin direnç oranı %67 ve karbapenem direnç oranı %52 olarak belirtilmiş olup 2007 ve 2009 yılları karşılaştırıldığında direnç oranlarının artış gösterdiği tespit edilmiştir (106, 114). ABD'de çoklu-ilaç direnci oranı 2002 yılında %20.2 iken 2008 yılında bu oran %49.2'ye yükselmiştir (115).

Kolistin gibi polimiksin grubu antibiyotiklerin in vitro etkinliği genellikle bulunmakla birlikte polimiksinlerde de direnç görülebilmektedir. Bir süreyans raporunda, Avrupa'daki klinik izolatların %2.7'sinde, Kuzey ve Latin Amerika'daki klinik izolatların ise %1.7'sinde direnç tespit edilmiştir (116-119).

2.2.5.3. Antibiyotik Direnci Risk Faktörleri

Acinetobacter spp.'de direnç gelişimi için risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (120-122):

1. Metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile kolonizasyon
2. Karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolon gibi antibiyotiklerin kullanım öyküsü
3. Yatay pozisyonda uzun süre yatış
4. Yoğun bakım ünitesi koşullarında yatış veya yatış öyküsü

5. Santral venöz kateter varlığı
6. Mekanik ventilasyon
7. Hemodiyaliz
8. Malignite
9. Cerrahi girişim öyküsü.

2.2.5.4. Dirençli *A. baumannii*'ye Bağlı Enfeksiyonlarda Prognoz

Dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonların mortalite oranı daha yüksektir. Karbapenem duyarlı ve dirençli *Acinetobacter* spp. ile enfekte 2500 üzerinde hastayı içeren gözlemsel bir çalışmada toplam mortalite oranı %33 iken, karbapenem direnci daha yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur. Karbapenem dirençli suşlar ile enfekte olan vakalarda komorbidite ve uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi başlanma oranı da yüksek olup mortalitenin artmasına katkıda bulunmaktadır (123).

2.2.5.5. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter spp.'de ilaç direnci gelişimine sebep olan çok sayıda antibiyotik direnç geni kazanma yeteneği vardır. Nozokomiyal *Acinetobacter* spp. suşlarında en sık gözlenen direnç mekanizmaları; beta-laktamazlar, hücre duvarı kanallarında (porinler) değişiklikler ve efluks pompalarıdır (124, 125).

2.2.5.5.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Direncin Mekanizması

Acinetobacter spp.'de karbapenemleri de içeren beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması kromozom veya plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretimidir. Beta-laktamazlar doğal veya kazanılmış olabilir. Ayrıca porin ve penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) modifikasyonu sonucu da direnç gelişebilir (108).

1. Doğal beta-laktamazlar: OXA-51 benzeri beta-laktamazlar, ampC tipi sefalosporinazlar;
2. Kazanılmış beta-laktamazlar: Geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) metallo-beta-laktamazlar (MBL), oksasilinazlar;
3. Dış membran proteinlerindeki (OMP) değişiklikler,

4. Penisilin-bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler.

2.2.5.5.1.1. Doğal Beta-Laktamazlar

Acinetobacter spp.'nin tüm suşlarında bulunan türün temel özelliğidir. *A. baumannii* kompleksine ait doğal beta-laktamazlar OXA-51 benzeri beta-laktamazlar ve ampC tipi sefalosporinazlardır.

2.2.5.5.1.1.1. OXA-51 Benzeri Beta-laktamazlar

Acinetobacter baumannii türünün hemen hemen tüm izolatları tarafından üretilir. Sınıf D oksasilinazlardan olup diğer *Acinetobacter* türlerinde bulunmaz (126). %63'e varan amino asit homolojisi gösterir. Çeşitli coğrafik bölgelerde şu ana kadar en az 18 OXA-51 varyantı saptanmıştır (127-129). Tümü zayıf karbapenemaz aktivite gösterir ve ampisilinden daha zayıf substrat olan sefaloridin hariç sefalosporinlerin hiçbirisi bu enzimlerle hidrolize olmaz. Bu genler ve ilişkili enzimlerin ekspresyon seviyesi düşüktür.

Tüm izolatlarda bla-oxa-51 benzeri gen bulunmaktadır, fakat sadece ISAba1 ile komşu olan bla-oxa-51 benzeri genleri taşıyan suşların karbapenem dirençli olduğunu gösterilmiştir. Bundan dolayı ISAba1'in, bla-oxa-51 için düzenleyici olduğu düşünülmektedir (128).

2.2.5.5.1.1.2. AmpC Tipi Sefalosporinazlar

Tüm *A. baumannii* suşlarında intrinsik olarak bulunan ve kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. *Acinetobacter* ampC beta-laktamazlarının aminoasit dizilim benzerliği sebebiyle bu enzimlerin tek bir enzim ailesinden geldiği düşünülmektedir (130).

Birinci kuşak sefalosporinleri, üreidopenisilinleri ve aminopenisilinleri çok iyi hidrolize eder. Bazal düzeyde eksprese edildiklerinde geniş spektrumlu sefalosporinlerin etkilerini azaltmaz; ancak bla-ampC geninin üst kısmına insersiyon sekansı eklenmesi yüksek düzeyde beta-laktamaz üretimini tetikler ve sefotaksim veya seftazidim gibi geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek düzeyde direnç sebep olur. Yüksek düzeyde ampC geni ekspresyonunun ISAba1 geni ilişkili olduğu bilinmektedir (130-133).

2.2.5.5.1.2. Kazanılmış Beta-laktamazlar

2.2.5.5.1.2.1. Geniş Spektrumlu Beta-laktamazlar

Acinetobacter spp.'deki plazmid aracılıklı kazanılmış beta-laktamazlar TEM ve SHV enzimlerinin gösterilmesiyle önem kazanmıştır. Ampisilin, karboksipenisilin ve üreidopenisilinlere direnç bu enzimlerin varlığına bağlanmıştır, fakat geniş spektrumlu sefalosporinlere ve karbapenemlere etkili değildir (134).

Bu enzimleri saptamak kolay değildir. Diğer bakterilerde bu genler çoğunlukla plazmidlerle ilişkili olarak kazanılmaktadır; fakat *Acinetobacter* türlerinin bu enzimleri tam olarak hangi mekanizmayla kazandığı henüz bilinmemekte olup kromozomal lokasyonunun, transfer ve plazmid kaybını takiben transpozisyonla kaynaklandığı düşünülmektedir. Türkiye'den PER-1, Fransa'dan VEB-1, Çin'den SHV-12 ve Japonya'dan CTX-M tipi enzimler bildirilmiştir (135-138).

2.2.5.5.1.2.2. Metallo-beta-laktamazlar

Bilinen altı grup kazanılmış MBL vardır: IMP, VIM, SIM, SPM, GIM ve GSO. Bunlardan IMP, VIM, SIM ve GSO; *Acinetobacter* türlerinin klinik izolatlarında bildirilmiştir. Günümüzde *A. baumannii*'de IMP grubundan üç farklı filogruba ait altı IMP varyantı saptanmıştır: IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6 ve IMP-11 (139, 140). Bazı Asya ülkeleri, Avrupa ve özellikle Akdeniz çevresi ülkelerinde sınırlı olarak bildirilmiştir. *A. baumannii*'de SIM ve VIM bildiriimi oldukça nadirdir. IMP ve VIM varyantları karbapenem ve beta-laktam antibiyotiklere karşı güçlü hidrolitik etkinliğe sahiptir ve yüksek düzeyde dirence sebep olurlar. SIM-1 üreten izolatlar karbapenemler için düşük MIC değerine (8-16 mg/l) sahiptir. Beta-laktamlar arasında sadece sefepim ile sefpirom ve daha az miktarda piperasilin-tazobaktam MBL üreten suşlara karşı aktiviteye sahiptir. MBL kodlayan gen kasetlerinin, özellikle aminoglikozid direncini kodlayan diğer direnç kasetleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (108).

2.2.5.5.1.2.3. Oksasilinazlar

Sık rastlanmayan beta-laktamaz grubu olan D grubu beta-laktamazlardan olup oksasilinleri hidrolize ederler. Günümüzde 120'den fazla D grubu beta-laktamaz tanımlanmış olup 45 kadarı karbapenemaz aktivite göstermektedir, fakat MBL grubu ile karşılaştırıldığında karbapenemaz etkinliği çok düşüktür (141, 142).

Karbapenemlere karşı aktivite gösteren kazanılmış sınıf D oksasilinazlardan üç grup enzim tanımlanmıştır. İlk olarak Edinburgh Üniversitesi'nde *Acinetobacter* spp.'de karbapenemaz aktivitesi gösteren kazanılmış oksasilinaz gösterilmiş ve OXA-23 olarak adlandırılmıştır (143). OXA-23, *A. baumannii*'de doğal olarak bulunan OXA-51 benzeri enzimlerle %56 amino asit benzerliğine sahiptir (127). Bu gruptan OXA-27 ise daha sonra Singapur'da bildirilmiştir (144).

İkinci grup karbapenem hidrolize eden oksasilinazlar; OXA-24, OXA-25, OXA-26 ve OXA-40 olup, OXA-23 ile %60 ve OXA-51 ile %62 oranında amino asit benzerliği gösterilmiştir (139). OXA-40 İspanya ve Portekiz'deki *A. baumannii* izolatlarında yaygın olarak ve OXA-26 ise Belçika'daki bir izolatta gösterilmiştir (144, 145).

Üçüncü grupta ilk olarak Fransa'da OXA-58 saptanmıştır (146). OXA-58, OXA-51 doğal enzim grubu ile %59 benzerliğe sahiptir (139). OXA-58'in, *A. baumannii*'de eksprese olduğunda karbapenemlere duyarlılığı azalttığı ve aşırı ekspresyon durumunda ise yüksek karbapenem direncine neden olduğu bildirilmiştir (147).

Acinetobacter spp.'de tanımlanan karbapenem hidrolize eden oksasilinazların kromozomal olarak kodlandığı gözlenmiştir, ancak bazı türlerde OXA-23 ve OXA-58'i kodlayan genlerin plazmid tarafından kodlandığı ve poliklonal olarak yayıldığı gözlenmiştir (108, 146, 148).

2.2.5.5.1.3. Dış Membran Proteinlerindeki Değişiklikler

Bakteriyel porin proteinlerinin azalmış ekspresyonu veya mutasyonu beta-laktam antibiyotiklerin periplazmik aralığa geçişini engeller ve antibiyotik direncine neden olur. Porin kanallarının tanımlanması yeterli değildir. *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci ile ilişkili ilk bildirimler permeabilite bozukluğunun porin proteinlerindeki değişiklikleriyle ilgilidir (149). *A. baumannii*'de karbapenem direnci ile ilişkili OMP, 2005

yılında klonlanmış ve dizi analizi yapılmış olup amino asit dizi ve içeriğinin diğer gram-negatif bakterilerdeki ile benzer olduğu gösterilmiştir (150).

Acinetobacter spp. klinik izolatlarında 20 kDa'luk OMP kaybı imipenem direnci ile ve CarO adı verilen, ısıyla değişebilen 25-29 kDa'luk OMP kaybı da imipenem ve meropenem direnci ile ilişkilendirilmiştir (151, 152). Ek olarak *A. baumannii*'nin, *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci ile ilişkili olan 43 kDa'luk D2 porin homologuna (OprD) sahip olduğu tespit edilmiştir (153).

2.2.5.5.1.4. Penisilin-bağlayıcı Proteinlerdeki Değişiklikler

Karbapenem direncinin araştırıldığı çalışmalarda *A. baumannii*'deki PBP değişikliğinin beta-laktam direnci ile ilişkili olduğu ve dirençli mutant suşların 24 kDa'luk PBP'yi aşırı ürettiği tespit edilmiştir. Bakterinin sahip olduğu diğer altı PBP'nin dirençli mutant suşlarca, duyarlı suşlarla karşılaştırıldığında daha düşük düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir (154).

2.2.5.5.2. Aminoglikozidlere Direnç Mekanizması

Acinetobacter türlerinde diğer pek çok bakteri türüne göre aminoglikozid direnci fazladır ve çoğunlukla asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olarak tanımlanan aminoglikozid modifiye edici enzim üretiminden kaynaklanır. Diğer aminoglikozid direnç mekanizmaları; aminoglikozidlerin hücre içine taşınımı ve ribozomal protein değişiklikleri ile ilişkilidir (155-157). Direnç genlerinin yayılımının plazmidlerin ve transpozonların transferi ile gerçekleştiği tespit edilmiştir (158, 159).

2.2.5.5.3. Kinolonlara Direnç Mekanizması

1990 yılına kadar kinolonlar *Acinetobacter* türlerine karşı oldukça etkiliyken daha sonra hızla direnç gelişmiştir. Enzimleri kodlayan ve kromozoma lokalize *gyrA* ve *parC* gibi genlerde meydana gelen mutasyon sonucu DNA giraz (topoizomeraz II) veya topoizomeraz IV'de yapısal değişiklik ve direnç ortaya çıkmaktadır (160-163).

2.2.5.5.4. Tetrasiklin ve Diğer Antibiyotiklere Direnç Mekanizması

Tetrasiklin dirençli bakteriler; genellikle efluks pompası veya ribozomal koruma sistemi olarak adlandırılan iki farklı direnç mekanizmasına sahiptir. Gram-negatif bakterilerde tetrasiklin direnci için tetA'dan tetE'ye kadar farklı genler tanımlanmış olup *A. baumannii*'de en sık rastlanan tetrasiklin direnç genleri tetA ve tetB'dir ve bu genlerin genellikle plazmid veya transpozon ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu genler sıklıkla nonspesifik efluks pompası geni *adeB* ile kombine olarak bulunurlar (164, 165).

Glisilsiklin grubu yeni bir ajan olan tigesiklin geniş spektrumludur ve tetrasiklinlerle ribozomlar üzerinde aynı bağlanma bölgesine sahip olmasına rağmen tetrasiklinler için bahsedilen direnç mekanizmalarından nadiren etkilenmektedir. Son dönemlerde tigesiklin için %10 düzeylerine varan direnç bildirilmeye başlamıştır, fakat direncin kaynağı ile ilgili henüz bir bilgi yoktur (108).

Rifampisin, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter spp*'ye bağlı enfeksiyonlarda kombine tedavide kullanılmaktadır. Yüksek düzeyde rifampisin direnci, kromozomal olarak ribozomal polimeraz subünitinde lokalize *rpoB* geninde spontan mutasyon ve integron yerleşimli gen kasetinde *arr-2* geninin varlığı nedeniyle gelişmektedir (166). *Acinetobacter* türlerinin düşük düzeylerde trimetoprim direnci gösterdiği bilimekte olup yüksek düzeylerde direnç dihidrofolat redüktaz kodlayan genin kazanılması ile ilgilidir (167).

2.2.5.5.5. Çoklu İlaç Efluks Sistemleri

Bakteriyel efluks pompasının aşırı ekspresyonu periplazmik aralıktaki beta-laktam antibiyotik konsantrasyonunu azaltır. *Acinetobacter spp.*'de klinik olarak direnç gelişebilmesi için efluks pompasının AmpC beta-laktamazlar veya karbapenemazlar ile birlikte görev yapması gerekmektedir. Efluks pompaları kinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol ve tigesiklin gibi antibiyotiklerin de atılmasına yol açmaktadır (168).

Antibiyotiklerin etkilerinin azaltılmasına veya etkisizleştirilmesine neden olan temel efluks sistemleri; major kolaylaştırıcı süper ailesi, direnç-nodülasyon-bölünme ailesi, ATP-bağlayıcı kaset ailesi, küçük çoklu ilaç direnç ailesi ve çoklu ilaç ile toksik madde ekstrüzyon ailesi şeklinde ifade edilmiş olup klinik dirençte direnç-nodülasyon-bölünme ailesi ön plandadır (169). Direnç-nodülasyon-bölünme ailesine ait *adeABC* efluks sisteminin *A. baumannii*'de aminoglikozid direnci, kloramfenikol, florokinolon,

trimetoprim ve sefotaksime azalmış duyarlılık (170); yine bu aileye ait adeDE genindeki aktivasyonun *Acinetobacter* izolatlarında amikasin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, meropenem, rifampisin ve tetrasikline azalmış duyarlılık ile ilişkili olduğu saptanmıştır (171).

2.2.5.5.6. İntegronların Rolü

Acinetobacter türlerinin klinik izolatlarında sınıf 1 ve sınıf 2 integronların yaygın olarak bulunduğu ve beta-laktam, aminoglikozid, kloramfenikol, trimetoprim ve rifampisin direncinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (167, 172).

2.2.6. Tedavi

Kalıtsal ve kazanılmış direnç *Acinetobacter* spp. için antibiyotik seçeneklerini sınırlandırmakta olup yetersiz çalışmalar nedeniyle bu antibiyotiklerin kullanım önerileri, in vitro ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır.

Acinetobacter spp.'nin ampirik tedavisinde, antibiyotik duyarlılık sonuçları öğrenilene kadar, lokal duyarlılık oranlarına göre antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Genellikle öncelikle geniş spektrumlu sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri (özellikle sulbaktam içeren kombinasyonlar) veya bir karbapenem içermelidir. Seçilecek antibiyotiğe lokal direnç oranları yüksek ise (> %10-15) ek antibiyotik verilmesi gerekmektedir. İlk seçenek antibiyotiklere ek olarak antipsödomonal florokinolon, aminoglikozid veya kolistin verilebilir (173). Uygunsuz ampirik antibiyotik seçimi artmış mortalite ile ilişkili olduğundan bu öneri özellikle ciddi enfeksiyonlar için uygun görülmektedir. Eğer seçilecek olan antibiyotiğe lokal direnç oranları düşük ise (< %10-15) monoterapi yeterli görülmektedir (174).

Antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edildiğinde, etkili ajanlar içinden herhangi biri seçilebilir. Mümkünse etkili olan en dar spektrumlu ajan seçilmelidir. Antibiyogram sonuçlarında beta-laktam veya karbapenemlere duyarlılık tespit edilmişse bunlardan herhangi biri monoterapi olarak tercih edilebilir. Birinci seçenek tedavilere direnç durumunda tedavi seçenekleri polimiksinler (kolistin ve polimiksin E) ve tigesiklin ile sınırlıdır. Tedavi sırasında bu ajanların herhangi birine direnç gelişim riski vardır. Bu

nedenle hastanın tedavi sırasında direnç gelişiminin değerlendirilmesi amacıyla kontrol kültürlerin alınması gerekmektedir (174).

Spesifik enfeksiyon bölgesine yönelik olarak intravenöz dışında intratekal veya inhaler gibi ek verilmiş yolları tercih edilebilir. İlaç tercihinde alerji veya intolerans durumları da göz önüne alınmalıdır (174).

2.2.6.1. Duyarlı Mikroorganizmalar İçin Birinci Seçenek Tedaviler

Antibiyoqram sonuçlarında beta-laktam veya karbapenemlere duyarlılık tespit edilmişse aşağıdakilerden herhangi biri monoterapi olarak tercih edilebilir:

1. Geniş spektrumlu sefalosporinler (seftazidim veya sefepim),
2. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri (özellikle sulbaktam içeren kombinasyonlar),
3. Karbapenem (imipenem, meropenem veya doripenem),
4. Anti-psödomonal florokinolon veya aminoglikozidlerle kombinasyon.

Karbapenemler, duyarlı *Acinetobacter* spp. suşları için yüksek oranda bakterisidaldir (175). Ventilator ilişkili pnömonilerde imipenem kullanımı ile klinik iyileşme oranları %57-83 arasında olarak bildirilmiştir (72, 176). Fakat imipenem duyarlı suşlar meropenem dirençli veya tam tersi olabileceği için karbapenem kullanımı öncesi kullanılacak karbapenem tipine yönelik duyarlılık mutlaka çalışılmalıdır (174).

Bir beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın *Acinetobacter* spp. suşlarına karşı çok iyi bakterisidal aktivitesi vardır (175). Ampisilin-sulbaktam ile imipenem etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ampisilin-sulbaktamın etkin bir tedavi seçeneği olduğu tespit edilmiştir (72, 176).

Ampisilin-sulbaktam, sefalosporinler veya karbapenemler tek başına kullanıldıklarında tedavi sırasında direnç ortaya çıkabileceği gözlenmiştir (107, 177). Bu nedenle bazen bir antipsödomonal florokinolon veya bir aminoglikozidle birlikte kullanılmaktadır (1, 178). Fakat *Acinetobacter* spp. enfeksiyonu vakalarında, kombine tedavinin tedavi sırasında direncin ortaya çıkışını veya klinik sağkalımı artırdığını doğrulayan klinik bir veri yoktur (174).

2.2.6.2. Dirençli Mikroorganizmalar İçin Alternatif Tedaviler

Birinci seçenek antibiyotiklere direnç durumunda tedavi seçenekleri sınırlıdır:

1. Polimiksinler,
2. Tigesiklin,
3. Minosiklin,
4. Kombinasyon seçenekleri.

2.2.6.2.1. Polimiksinler (Polimiksin B ve Kolistin)

Polimiksinler, birinci seçenek antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* spp. izolatları için en sık kullanılan ajanlardır. Kullanımları yüksek oranda dirençli mikroorganizmalar için korunduğundan etkinliğini tespit etmek için yeterli çalışma yoktur. Kolistin; *Acinetobacter* spp.'nin sebep olduğu pnömoni, bakteremi veya menenjit tedavilerinde başarı ile kullanılmaktadır (59, 179). 244 vakayı içeren bir metaanalizde *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye bağlı ventilatör ilişkili pnömoni vakalarında kolistin tedavisiyle diğer ajanlar karşılaştırıldığında (karbapenem ve yüksek doz ampisilin-sulbaktam) klinik düzelme, 28 günlük mortalite ve yoğun bakım yatış günü benzer olarak tespit edilmiştir (180). Kolistin, yetersiz çalışmalara rağmen elde olan verilere göre kolistin duyarlı ve diğer antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* spp. için etkili bir tedavi seçeneğidir (174).

Nefrotoksisite, sistemik kolistin tedavisi ile ilişkili en önemli yan etkidir ve hastaların %36'sında bildirilmiştir, ancak diğer nefrotoksik ajanlarla karşılaştırıldığında aşırı renal fonksiyon kaybı gözlenmemiştir. Kolistin dozunun renal klirens göre düzenlenmesi gerekmektedir. Nörotoksisite ise kolistin ile ilişkili çok nadir görülen diğer önemli yan etki olup klinikte büyük oranda parestezi şeklinde kendini gösterir (180-182).

2.2.6.2.2. Tigesiklin

Tigesiklinin bazı MDR ve XDR *A. baumannii* suşlarına etkinliği vardır. Klinik deneyim yetersiz olmakla birlikte direnç de rapor edilmiştir (168, 183-189). Uygulama sonrası hızla dokulara girmesi ve bunun sonucu gelişen düşük serum düzeyleri nedeniyle *Acinetobacter* spp. bakteremisinde uygun bir tedavi seçeneği olmadığı düşünülmektedir (174). Diğer ajanlarla karşılaştırıldığında tigesiklinin özellikle hastane ilişkili pnömoni

hastalarında, kaba mortalite hızını artırdığı bildirilmiştir (190, 191). Bu nedenle diğer antibiyotik seçeneklerinin kullanılabilceği durumlarda bakteremi ve pnömoni vakalarında tigesiklinin kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir. Tigesiklin üriner ve santral sinir sistemde yeterli konsantrasyonlara ulaşamadığından bu bölgelerin enfeksiyonlarında da tercih edilmemelidir (174).

2.2.6.2.3. Minosiklin

Birçok dirençli *A. baumannii* suşları in vitro olarak minosikline duyarlı olarak saptanmış olup klinikte kullanımı ile ilgili sınırlı tecrübe vardır. Yapılan çalışmalarda monoterapi olarak veya kombine kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (192-194). Tetrasiklin duyarlılığı genellikle minosiklin ile benzer olarak kabul edilse de tetrasiklin dirençli suşlar minosiklin duyarlı olabilmektedir (195).

2.2.6.2.4. Kombinasyon Seçenekleri

Kombinasyon tedavisi ile monoterapi karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi ile sonuçlarda bir farklılık olmadığı tespit edilmesine rağmen; duyarlılık sonuçları öğrenilene kadar dirençli suşlar için yeterli kapsama sağlanması, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarının yüksek mortaliteyle ilişkili olması nedeniyle tekli ajan kullanımının yeterli olmayacağı ve tedavi sırasında direnç gelişimi olursa başka bir tedavi seçeneği kalmayacağı düşünülerek kombinasyon tedavisinin tercih edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Genellikle kolistine ek olarak karbapenem, tigesiklin veya rifampisin gibi ikinci bir ajan verilmektedir (196, 197).

2.2.6.3. Spesifik Enfeksiyon Bölgeleri için Ek Öneriler

2.2.6.3.1. Pnömoni

Ampirik ve hedefe yönelik tedavisi yukarıda bahsedildiği gibi olup seçilmiş hastalarda inhaler kolistin tedavisi yararlıdır. Beta-laktamlar ve karbapenemlere dirençli *Acinetobacter* spp.'ye bağlı ağır pnömonide, akciğer konsantrasyonu düşük kaldığından intravenöz kolistin ile birlikte inhaler form da kullanılmalıdır. *A. baumannii*'nin ağırlıklı

olarak etken olduğu dirençli gram-negatif bakterilere bağlı ventilatör ilişkili pnömoni vakaları ile yapılan çalışmalarda intravenöz kolistine ek olarak inhaler kolistin kullanıldığında cevap oranı %80 olarak tespit edilmiştir (180). Sadece inhaler kolistin kullanımı ile başarı oranı düşük olarak gözlemlendiğinden (%58) inhaler ile birlikte intravenöz tedavinin birlikte kullanılması gerekmektedir (198). İnhaler kolistinin en önemli yan etkisi bronkokonstruksiyondur (181). İnhaler polimiksin B ise alternatif tedavi rejimlerinden biri olup inhaler ve sistemik kullanımında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (199).

2.2.6.3.2. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Dirençli izolatlardan kaynaklanan kan dolaşımı enfeksiyonları tedaviden bağımsız olarak genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Çalışmalarda kolistinin kullanıma girmesinin mortalite oranlarını düşürmediği bildirilmektedir (200). Kan dolaşımı enfeksiyonu eğer kateter kaynaklı ise kateter çıkarılmalıdır ve tedaviye 10-14 gün süreyle devam edilmelidir (201). Eğer endokardit tespit edilmişse tedavi, gram-negatif mikroorganizmalara bağlı endokarditlerin tedavisi gibidir (174).

2.2.6.3.3. Menenjit

Acinetobacter türlerine bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, antibiyotiklerin BOS geçişi değişik oranlarda olduğundan tedavi seçenekleri sınırlıdır. Birinci seçenek tedavi ajanlarından, karbapenemlerin BOS geçişi meninkslerdeki inflamasyon minimal olduğu durumlarda bile güvenilir oranlardadır (202). Yüksek doz imipenem tedavisinin nöbet riskini artırması ve doripenem tedavisi ile klinik tecrübenin az olmasından dolayı meropenem en uygun tedavi seçeneğidir. İzolat duyarlı ise seftazidim veya sefepim de yüksek dozlarda kullanılabilir. Karbapenem dirençli izolatların tedavisinde polimiksinler başarı ile kullanılmaktadır (202). Kolistin intravenöz olarak verildiğinde, inflame meninkslerden geçiş orta düzeydedir ve BOS düzeyi serum düzeyinin yaklaşık %25'ine ulaşabilir (179, 203). Bu nedenle karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp.'ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde, eğer mümkünse kolistinin aktif intravenöz formu ile birlikte intratekal veya intraventriküler kolistin de önerilmektedir (204-208). İntraventriküler veya intratekal kolistin tedavisinin komplikasyonları; aseptik kimyasal menenjit veya ventrikülittir (205). Ek yaklaşımlar, antibiyogram sonucuna göre duyarlı

bulunan antibiyotiklerin intratekal kullanımı ve eğer varsa santral sinir sistemindeki yabancı cisim ve aletlerin çıkarılmasıdır (209). Tedavinin en az üç hafta süre ile devamı önerilir. Tedaviye cevap klinik olarak ve kontrol BOS kültürleri ile belirlenir (174).

2.2.6.3.4. Deri, Yumuşak Doku ve Kemik Enfeksiyonları

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi genellikle 10-14 gün veya enfeksiyonun lokal belirtileri kaybolana kadardır. Osteomyelit vakalarında enfeksiyon kontrolü için etkilenen bölgenin debridmanı gerekebilmektedir ve tedavi süresi cerrahi debridman sonrası 4-6 haftadır (174).

2.2.6.3.5. Üriner Sistem İlişkili Enfeksiyon

Acinetobacter spp. kalıcı üriner kateter varlığında üriner sistemi kolaylıkla kolonize edebileceğinden, pozitif kültür ile birlikte pyüri ve sistemik enfeksiyon belirti ve bulguları varlığında tedavi başlanmalıdır. Eğer varsa üriner kateter mutlaka çıkarılmalıdır. Tedavi süresi diğer komplike üriner enfeksiyonlarda olduğu gibi 10-14 gündür (174).

2.2.6.3.6. Diğer Enfeksiyonlar

Gözün *Acinetobacter* spp.'ye bağlı enfeksiyonlarının tedavisi genellikle topikal, subkonjunktival veya intravitreal oftalmik antibiyotik preparatları ile yapılır. *Acinetobacter* spp.'ye bağlı nozokomiyal sinüzitin tedavisi nazal tüpün çıkarılması, sinüs drenajı ve lavajıdır (174).

3. MATERYAL ve METOD

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde, etik kurul onayı alındıktan sonra, 01 Ocak 2013 - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında, prospektif olarak yapıldı. Belirtilen tarihlerde servislerde yatmakta olan karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı hastane ilişkili enfeksiyon tespit edilen vakalardaki risk faktörleri araştırıldı.

3.1. Olgular

3.1.1. Olguların Seçimi

İlgili tarihlerde Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda saptanan karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının izole edildiği vakalar çalışmaya alındı ve hastalar yatmakta olduğu klinikte ziyaret edilerek değerlendirildi. Hastaneye yatışı sırasında inkübasyon döneminde olmayan ve yatıştan 48-72 saat sonrasında veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar CDC kriterlerine göre sağlık hizmetleri ilişkili enfeksiyon (SHİE) olarak kabul edildi (9). Hastalar klinik olarak değerlendirilerek kolonizasyon/enfeksiyon ayrımı ve enfeksiyon tespit edilen vakalarda spesifik enfeksiyon bölgesi tanımlamaları CDC hastane enfeksiyonu kriterlerine göre yapıldı (Ek-1). Birden fazla karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen vakalar için ilk üremeler dikkate alındı. Çalışmaya alınan hastalar kolonize ve enfekte olarak iki gruba ayrıldı. Kolonizasyon olarak tanımlanan olguların izlemi çalışma süresince taburcu edilinceye veya yatışı sırasında herhangi bir nedenle ölünceye kadar sürdürüldü. Taburcu edilen olgular ise hastaneye yatışları ve/veya enfeksiyon gelişimi yönünden çalışma süresince hastane bilgi sistemi üzerinden takip edildi. İlk ziyarette enfeksiyon olarak tanımlanan olgular eksitus/taburculuk yönünden yatışı süresince; taburcu edilen olgular ise hastane bilgi sistemi üzerinden çalışma süresince takip edildi.

3.1.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının izole edildiği anda serviste yatmayan hastalar, yani ayaktan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Verilerin Toplanması

Karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen tüm hastaların değerlendirmesi hasta başında yapıldı. Öykü ve fizik muayene yapılarak verileri standart bilgi edinme formuna kaydedildi. Hastaların önceki bilgileri; mevcut yatışındaki laboratuvar, görüntüleme, izlem ve konsültasyon bilgileri; taburcu edilen olguların çalışma süresince hastanemize başvurularındaki çalışmayı içeren tüm bilgileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edilerek standart bilgi edinme formuna (hasta kayıt formu) kaydedildi (Ek-2).

Çalışmaya dahil edilen olgular için elde edilen tüm veriler; demografik özellikleri (ad-soyad, yaş, cinsiyet, dosya numarası, yattığı servis ve yatış tarihi), izole edilen mikroorganizma ile ilgili veriler (enfeksiyon/kolonizasyon varlığı, etken mikroorganizmanın ilk olarak hangi kaynaktan izole edildiği, varsa koloni sayısı, antibiyotik duyarlılıkları, birden fazla enfeksiyon odağı varlığı, polimikrobiyal üreme varlığı ve diğer üreyen bakterinin cinsi, hastada diğer çoklu ilaç dirençli bakteri izolasyonu ve cinsi), hasta sağkalım durumu (eksitus, taburcu), etken izolasyonu ve enfeksiyon gelişme zamanı ile ilgili veriler (SHİE ortaya çıkış günü, hastanede yatış günü/hasta kabul gününden etken izolasyonuna kadar geçen gün, yoğun bakım ünitesinde yatış varlığı, yoğun bakım ünitesinde yatış günü/yoğun bakım ünitesi kabul gününden etken izolasyonuna kadar geçen gün), hospitalizasyon öyküsü (son üç ay içinde hospitalizasyon öyküsü ve günü, dış merkezden transfer öyküsü), antibiyotik kullanım öyküsü (son üç ay içinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı öyküsü, son 3 ay içinde kullanılan antibiyotik ismi ve kaç gün kullandığı, tekli veya çoklu kullanım varlığı, toplam antibiyotik tedavi süresi), invaziv prosedür öyküsü (cerrahi operasyon öyküsü ve cinsi, 72 saat içerisinde üriner kateter, santral kateter, arter kateteri, mekanik ventilasyon, trakeostomi, nazogastrik tüp varlığı; TPN ile beslenme öyküsü; diğer invaziv girişim varlığı), enfeksiyon bölgesi (üriner sistem, alt solunum yolları, yara-yumuşak doku, kan dolaşımı, kateter, cerrahi alan, santral sinir sistemi ve diğer), etken izole edildiğinde ateş varlığı,

laboratuvar parametreleri (BK, CRP, ESH, prokalsitonin, kreatin, hemoglobin, platelet, AST ve ALT düzeyleri), komorbid faktörlerin varlığı (diyabet, lösemi, lenfoma, solid tümör, nötropeni, renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, serebrovasküler olay, diğer nörolojik hastalık, akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, otoimmün hastalık, steroid kullanımı, kemoterapi, radyoterapi, diğer immüsupresif tedavi, pankreatit, HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu, üriner sistemin anatomik bozuklukları, travma, yanık ve diğer), skorlamalar (APACHE-II skoru, Charlson komorbidite indeksi, TISS skoru, SAPS-II skoru, SOFA skoru) hasta kayıt formuna kaydedildi (Ek-2).

Hastaneye yatış öyküsünde son altı ay içinde iki günden uzun süreli hastanede yatma şartı arandı. Antibiyotik kullanım öyküsünde ise son üç ay içerisinde 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Nötropeni için mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması, renal yetmezlik için kreatin düzeyinde 48 saat içerisinde ≤ 0.3 mg/dl veya son 7 gün içerisinde $> \%50$ artış görülmesi (210) ya da glomerül filtrasyon hızının 3 aydan fazla süreyle < 60 ml/dk/1,73 m² olması (211), hepatik disfonksiyon için ALT ve AST düzeylerinin normalin iki katından fazla olması (212), immüsupresif tedavi öyküsünde son 30 gün içinde kemoterapi, radyoterapi ve/veya immüsupresif ilaç kullanım şartı arandı. Üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon, trakeostomi, nazogastrik tüp ve total parenteral beslenme için en az 72 saat öncesinde uygulanmış olma şartı arandı. İnvaziv girişim olarak kaydedilen endotrakeal entübasyon, trakeostomi, endoskopi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, bronkoskopi, abdominal cerrahi, travma cerrahisi, hemodiyaliz, göğüs tüpü gibi girişimler kaydedildi ve son 72 saat içerisinde yapılma şartı arandı. Enfeksiyonun ortaya çıktığı gün olarak, SHİE'nin hastaneye kabulden itibaren kaçınıcı günde ortaya çıktığı dikkate alınarak kaydedildi. Bu verinin kaydedilmesinde dış merkezden transfer edilen vakaların yatış günü dikkate alındı.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışma

Bakterilerin kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında klasik yöntemlerle yapıldı. Bakterilerin identifikasyon ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize mikrobiyolojik sistemi (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument System, Sparks, MD

USA) kullanılarak yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Clinical and Laboratory Standards Institute'e (CLSI) göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak değerlendirildi (213).

3.4. İstatistiksel Analiz

Karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için potansiyel risk faktörleri tek değişkenli analizler ile tanımlandı. Niteliksel veriler için ki-kare testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu one-sample *Kolmogorov Smirnov* testi ile analiz edildi. Parametrik koşulları taşıyan değişkenler için *Student's t-test* ve parametrik koşulları taşımayan değişkenler için *Mann-Whitney U-test* kullanıldı. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama +/- standart sapma, niteliksel veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 13.01 istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yatmakta olan ve karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen tüm vakaların değerlendirildiği çalışmamızda toplam 227 hastanın verileri kaydedildi. Olgular enfekte ve kolonize olmak üzere iki kısımda incelendi ve karşılaştırma yapıldı.

Toplam 227 olgunun yaş ortalaması 60.7 ± 19 olup %61.7'si erkek, 87'si %38.3'ü kadındı. Tüm olguların %22'sinde kolonizasyon ve %78'inde enfeksiyon tespit edildi. Kolonize vakaların %66'sının erkek, %34'ünün kadın; enfekte vakaların ise %60.5'inin erkek, %39.5'inin kadın olduğu gözlemlendi. Yaş ortalamaları kolonize vakalarda 63.8 ± 17.5 ve enfekte vakalarda 59.9 ± 19.5 idi. Enfekte ve kolonize gruplarda yaş ortalaması ve cinsiyet karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Üremelerin %52.9'u monomikrobiyal ve %47.1'i polimikrobiyal idi. Polimikrobiyal üreme oranları enfekte olgularda %48.6 ve kolonize olgularda %42 idi. Karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Polimikrobiyal üremelerde en sık birlikte izole edilen mikroorganizmalar; *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis* idi. Polimikrobiyal üremelerde birlikte izole edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Polimikrobiyal üremelerde karbapenem dirençli *A. baumannii* ile birlikte izole edilen mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizma	Yüzde (%)	Vaka sayısı (n)
<i>S. aureus</i>	17.7	19
Metisilin duyarlı	8.7	9
Metisilin dirençli	9.3	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilin dirençli)	2.8	3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (metisilin dirençli)	0.9	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3.7	4
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	15
Ampisilin duyarlı	13	14
Ampisilin dirençli	0.9	1
<i>E. faecium</i>	6.5	7
Ampisilin dirençli	5.6	6
Vankomisin dirençli	0.9	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	6.5	7
<i>P. aeruginosa</i>	23.3	25
<i>E. coli</i>	8.7	9
GSBL negatif	1.8	2
GSBL pozitif	4.6	5
Karbapenemaz pozitif	1.8	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.5	7
GSBL negatif	1.8	2
GSBL pozitif	4.6	5
<i>Klebsiella oxytoca</i> (GSBL pozitif)	0.9	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	6.5	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7.4	8
<i>Candida albicans</i>	4.6	5
<i>Candida non-albicans</i>	1.8	2
Toplam	47.1	108

Karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen vakalarda en sık izole edilen diğer çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar; metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis* (%28.3) ve GSBL pozitif *Eschericia coli* (%26.8) olarak tespit edildi. İzole edilen diğer çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen vakalarda izole edilen diğer çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların dağılımı.

Mikroorganizma cinsi	Yüzde (%)	Vaka sayısı (n)
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> dışında üreyen diğer tüm MDR bakteriler	60.8	138
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin dirençli)	18.8	26
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilin dirençli)	28.3	39
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (metisilin dirençli)	18.8	26
<i>Staphylococcus hominis</i> (metisilin dirençli)	2.9	4
<i>Enterococcus faecium</i> (vankomisin dirençli)	5.9	8
<i>Klebsiella</i> spp. (GSBL pozitif)	15.9	22
<i>Klebsiella</i> spp. (karbapenemaz pozitif)	3.6	5
<i>E. coli</i> (GSBL pozitif)	26.8	37
<i>E. coli</i> (karbapenemaz pozitif)	0.7	1
<i>Enterobacter</i> spp. (GSBL pozitif)	14.5	20
<i>P. aeruginosa</i> (Siprofloksasin, sefalosporin veya piperasilin-tazobaktam dirençli)	2.2	3
<i>P. aeruginosa</i> (karbapenem dirençli)	15.9	22
Diğer MDR bakteri	8	11

İzole edilen bölgeler açısından ilk izolasyon tarihi dikkate alındı. Vakaların %37.9'unda trakeal aspirat materyalinde, %19.4'ünde idrarda, %14.1'inde yarada, %12'sinde balgamda, %9.3'ünde kanda, %3.1'inde damar içi kateterde, %2.6'sında drenaj kateterinde ve %1.3'ünde beyin-omirilik sıvısında üreme tespit edildi. Etkenlerin klinik örneklere göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin ilk izole edilen örneklere göre dağılımı.

Örnek	Yüzde (%)	Örnek sayısı (n)
Trakeal aspirat	37.9	86
İdrar	19.4	44
Yara	14.1	32
Balgam	12.3	28
Kan	9.3	21
Damar içi kateter	3.1	7
Drenaj kateteri	2.6	6
BOS	1.3	3

Kolonize vakaların %40'ında idrar, %24'ünde trakeal aspirat, %22'sinde balgam, %10'unda yara, %2'sinde damar içi kateter ve %2'sinde drenaj kateterinden; enfekte vakaların %41.8'inde trakeal aspirat, %15.3'ünde yara, %13.6'sında idrar, %11.9'unda kan, %9.6'sında balgam, %3.4'ünde damar içi kateter, %2.8'inde drenaj kateteri ve %1.7'sinde BOS'tan mikroorganizma izole edildi. İdrar kültürü üremelerinin %45.4'ü kolonizasyon, %54.5'i enfeksiyon idi. Solunum yolu kültürlerinin ise %20.1'i kolonizasyon, %88.5'i ise enfeksiyon olarak değerlendirildi.

Enfekte vakaların %83'ünde tek enfeksiyon odağı, %17'sinde birden fazla enfeksiyon odağı tespit edildi. Enfekte vakaların %66.1'inde alt solunum yolları enfeksiyonu, %17.5'inde üriner enfeksiyon, %15.8'inde cerrahi alan enfeksiyonu, %11.3'ünde yara-yumuşak doku enfeksiyonu, %9'unda kateter ilişkili enfeksiyon, %7.3'ünde intraabdominal enfeksiyon, %2.2'sinde santral sinir sistemi enfeksiyonu ve %1.7'sinde kan dolaşımı enfeksiyonu tespit edildi.

Toplanan vakalardaki karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin antibiyogram verileri ve yüzdeleri değerlendirildi. Suşlarda amikasine %84.1, gentamisine %85.9, siprofloksasine %96.9, levofloksasine %96, sefepime %92.1, seftazidime %99.1, ampisilin-sulbaktama %85.5, piperasilin-tazobaktama %99.6 ve trimetoprim-sulfometoksazole %88.1 oranlarında direnç saptandı. İzolatların hepsi seftriakson ve imipenem dirençli idi. İzolatlar meropeneme %99.1 oranında dirençli ve %0.9 oranında duyarlı olarak tespit edildi. Suşların %99.1'i kolistine duyarlı olup %0.9 oranında direnç saptandı. Antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Karbepenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı.

Antibiyotik	Antibiyogram		
	S* (%; n)	I** (%; n)	R*** (%; n)
Amikasin	14.6 (33)	1.3 (3)	84.1 (191)
Gentamisin	12.8 (29)	1.3 (3)	85.9 (195)
Siprofloksasin	2.7 (6)	0.4 (1)	96.9 (220)
Levofloksasin	3.1 (7)	0.9 (2)	96 (218)
Seftriakson	0	0	100 (227)
Seftazidim	0.4 (1)	0.4 (1)	99.1 (225)
Sefepim	2.2 (5)	5.7 (13)	92.1 (209)
İmipenem	0	0	100 (227)
Meropenem	0	0.9 (2)	99.1 (225)
Ampisilin-sulbaktam	4.4 (10)	10.1 (23)	85.5 (194)
Piperasilin-tazobaktam	0	0.4 (1)	99.6 (226)
Trimetoprim-sulfometoksazol	7.9 (18)	4 (9)	88.1 (200)
Kolistin	99.1 (225)	0	0.9 (2)

*: Duyarlı **: Orta duyarlı ***: Dirençli

Suşların minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) oranları irdelendi. Amikasin MIC değerleri %84.6 oranında > 32, %0.4 oranında 32, %0.4 oranında 16, %14.6 oranında ≤ 8; gentamisin MIC değerleri %85.9 oranında > 8, %1.3 oranında 8, %8.8 oranında 4, %4 oranında ≤ 2; siprofloksasin MIC değerleri %96.9 oranında > 2, %1.8 oranında 1, %1.3 oranında ≤ 0.5; levofloksasin MIC değerleri %95.6 oranında > 4, %1.3 oranında 4, %0.4 oranında 1, %2.6 oranında ≤ 1; seftriakson MIC değerleri %100 oranında > 4; sefepim MIC değerleri %91.6 oranında > 16, %5.7 oranında 16, %2.6 oranında < 16; seftazidim MIC değerleri %99.1 oranında > 16, %0.4 oranında 16, %0.4 oranında 8; imipenem MIC değerleri %100 oranında > 8; meropenem MIC değerleri %99.1 oranında > 8, %0.9 oranında 8; ampisilin-sulbaktam MIC değerleri %86.3 oranında > 16/8, %8.4 oranında 16/8, %5.3 oranında < 16/8; piperasilin-tazobaktam MIC değerleri %99.6 oranında > 64/4, %0.4 oranında 32/4; trimetoprim-sulfometoksazol MIC değerleri %82.8 oranında > 2/38, %11.9 oranında 2/38, %5.3 oranında ≤ 1/19; kolistin MIC değerleri %98.2 oranında ≤ 1, %0.4 oranında 1, %0.4 oranında 1.5, %0.9 oranında > 4 olarak tespit edildi. Pan-drug suş oranı %0.9 olarak saptandı.

Bütün hastalar yattıkları klinikler açısından araştırıldığında dahili birimler %14.5, cerrahi birimler %19.4 ve yoğun bakım üniteleri %66.1 oranında idi. En sık izolasyon; Nöroloji/Nöroşirurji YBÜ (%25.1), Anestezi ve Reanimasyon YBÜ (%15.9), Koroner YBÜ (%9.7) ve Genel Cerrahi Servisi'nde (%9.7) saptandı. En sık izolasyon tespit edilen cerrahi klinik, Genel Cerrahi Servisi (%9.7) ve dahili klinik ise Göğüs Hastalıkları Servisi (%5.3) idi. Karbepenem dirençli *A. baumannii* izole edilen kliniklerin dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Karbepenem dirençli *A. baumannii* izole edilen kliniklerin dağılımı.

Birim	Yatmakta Olduğu Klinik			% (n)
	Servis	n	%	
Dahili Birim	Nefroloji	2	0.9	14.5 (33)
	Hematoloji	3	1.3	
	Onkoloji	3	1.3	
	Gastroenteroloji	1	0.4	
	İmmunoloji	1	0.4	
	Enfeksiyon H.	2	0.9	
	Göğüs H.	12	5.3	
	Nöroloji	3	1.3	
	Kardiyoloji	3	1.3	
	Acil	2	0.9	
	Pediyatri	1	0.4	
Cerrahi Birim	Yanık	1	0.4	19.4 (44)
	Nöroşirurji	11	4.9	
	Ortopedi	4	1.8	
	Üroloji	4	1.8	
	Göğüs cerrahisi	2	0.9	
	Genel cerrahi	22	9.7	
Yoğun-bakım Ünitesi	Anestezi R.A.	36	15.9	66.1 (150)
	Kalp-damar	5	2.2	
	Nöroşirurji- Nöroloji	57	25.1	
	Dahiliye	15	6.6	
	Göğüs H.	10	4.4	
	Koroner	22	9.7	
	Yenidoğan	1	0.4	
Pediyatri	4	1.8		

Kolonize hastaların %34'ü dahili servisler, %30'u cerrahi servisler, %36'sı yoğun bakım ünitelerinde; enfekte hastaların ise %9.6'sı dahili servisler, %16.4'ü cerrahi servisler, %74'ü yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Kolonize ve enfekte vakalarda

dahili, cerrahi kliniklerde ve yoğun bakım ünitelerinde yatış oranı karşılaştırıldığında enfekte vakalarda yoğun bakım ünitelerinde yatış oranı daha yüksekti ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Tüm hastaların, enfekte ve kolonize vakaların yattıkları kliniklere göre dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 6.'da sunulmuştur.

Tablo 6. Tüm hastaların, enfekte ve kolonize vakaların kliniklere göre dağılımı ve karşılaştırmaları.

Hastaların Yattıkları Klinikler	Tüm Olgular (%; n)	Kolonize Olgular (%; n)	Enfekte Olgular (%; n)
Dahili klinik	14.5 (33)	34 (16)	9.6 (17)
Cerrahi klinik	19.4 (44)	30 (15)	16.4 (29)
Yoğun bakım ünitesi	66.1 (150)	36 (19)	74 (131)

Enfeksiyon bölgelerine göre servislerin dağılımı değerlendirildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan vakaların %5.1'i dahili servisler, %6'sı cerrahi servisler, %88.9'u yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Alt solunum yolu enfeksiyonu vakaları en sık yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi ve karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Üriner sistem ilişkili enfeksiyon saptanan vakaların %16.1'i dahili servisler, %12.9'u cerrahi servisler, %71'i yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Cerrahi alan enfeksiyonu tespit edilen vakaların %10.7'si dahili servisler, %53.6'sı cerrahi servisler, %35.7'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Cerrahi alan enfeksiyonu vakaları en sık cerrahi servislerde yatmakta idi ve karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$). Yara ve yumuşak doku enfeksiyonu tespit edilen vakaların %20'si dahili servisler, %45'i cerrahi servisler, %35'i yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Yara-yumuşak doku enfeksiyonu vakaları en sık cerrahi servislerde yatmakta idi ve karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Kateter ilişkili enfeksiyon saptanan vakaların %6.3'ü dahili servislerde, %93.7'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Kateter ilişkili enfeksiyon vakaları en sık yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olup karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.01$). İntraabdominal enfeksiyon saptanan vakaların %15.4'ü dahili servisler, %61.5'i cerrahi servisler, %23.1'i yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. İntraabdominal enfeksiyon vakaları en sık cerrahi servislerde yatmakta olup karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0.001$). Santral sinir sistemi

enfeksiyonu saptanan vakaların % 25'i dahili servislerde, %75'i yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Kan dolaşımı enfeksiyonu saptanan vakaların % 33.3'ü dahili servislerde, %66.7'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta idi. Karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Enfeksiyon bölgelerine göre servislerde yatan hastaların dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Enfeksiyon bölgelerine göre servislerde yatan hastaların dağılımı ve karşılaştırmaları.

Enfeksiyon Bölgesi	Tüm Vakalar (%; n)	Dahili Servisler (%; n)	Cerrahi Servisler (%; n)	Yoğun-bakım Üniteleri (%; n)	p değeri
Alt Solunum Yolları	66.1 (117)	5.1 (6)	6 (7)	88.9 (104)	<0.001
Üriner Sistem	17.5 (31)	16.1 (5)	12.9 (4)	71 (22)	0.5
Cerrahi Alan	15.8 (28)	10.7 (3)	53.6 (15)	35.7 (10)	<0.001
Yara-Yumuşak Doku	11.3 (20)	20 (4)	45 (9)	35 (7)	<0.05
Kateter	9 (16)	6.3 (1)	0	93.7 (15)	0.01
Abdomen	7.3 (13)	15.4 (2)	61.5 (8)	23.1 (3)	0.001
Santral Sinir Sistemi	2.2 (4)	25 (1)	0	75 (3)	0.3
Kan Dolaşımı	1.7 (3)	33.3 (1)	0	66.7 (2)	0.4

Tüm vakaların %59.9'u eksitus, %39.7'si taburcu ve %0.4'ü halen yatmakta idi. Mortalite oranları kolonizasyon tespit edilen vakalarda %22, enfeksiyon tespit edilen vakalarda ise %70.6 olarak bulundu. Karşılaştırma yapıldığında enfeksiyonun mortaliteyi artırdığı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Tüm hastalarda, enfekte ve kolonize gruplarda eksitus, taburcu ve halen yatmakta olan vakaların dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tüm hastalarda, enfekte ve kolonize gruplarda eksitus, taburcu ve halen yatmakta olan vakaların dağılımı.

Hasta grupları	Eksitus (%; n)	Taburcu (%; n)	Halen yatıyor (%; n)
Tüm vakalar	59.9 (136)	39.7 (90)	0.4 (1)
Kolonize grup	22 (11)	76 (38)	2 (1)
Enfekte grup	70.6 (125)	29.4 (52)	0

Mortalite oranları; üriner enfeksiyon olgularında %74.2, yara-yumuşak doku enfeksiyonu olgularında %40, kan dolaşımı enfeksiyonu olgularında %33.3, kateter enfeksiyonu olgularında %62.5, cerrahi alan enfeksiyonu olgularında %46.4, intraabdominal enfeksiyon olgularında %53.8, santral sinir sistemi enfeksiyonu olgularında %50 olarak gözlemlendi ve karşılaştırma yapıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Alt solunum yolu enfeksiyonu olgularında mortalite oranı ise %83.1 olarak tespit edildi. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonunun mortaliteyi artırdığı tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Enfeksiyon bölgesine göre eksitus ve taburcu olan vakaların dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Enfeksiyon bölgesine göre eksitus ve taburcu olan vakaların dağılımı ve karşılaştırmaları.

Enfeksiyon bölgesi	Eksitus (%; n)	Taburcu (%; n)	p değeri
Üriner	74.2 (23)	25.8 (8)	0.1
Alt solunum yolları	83.1 (98)	16.9 (20)	<0.001
Yara-yumuşak doku	40 (8)	60 (12)	0.09
Kan dolaşımı	33.3 (1)	66.7 (2)	0.5
Kateter	62.5 (10)	37.5 (6)	1
Cerrahi alan	46.4 (13)	53.6 (15)	0.1
Abdomen	53.8 (7)	46.2 (6)	0.8
Santral sinir sistemi	50 (2)	50 (2)	1

Etken izolasyonuna kadar ortalama hasta yatış günü 17.3 ± 19.2 gün; kolonize vakalarda 16.9 ± 18.8 gün ve enfekte vakalarda 17.5 ± 19.4 gün idi. Enfekte ve kolonize gruplarda etken izolasyonuna kadar ortalama hasta yatış günü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Yoğun bakım ünitesinde yatış varlığı tüm hastaların %72.7'sinde; kolonize vakalarda %60, enfekte vakalarda %76.3 oranında mevcut idi. Her iki grup karşılaştırıldığında enfekte vakalarda YBÜ yatış varlığı daha yüksek olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.03$). Etken izolasyonuna kadar ortalama YBÜ yatış günü 14.3 ± 18.7 gün, kolonize vakalarda 12.5 ± 15.1 gün, enfekte vakalarda 14.7 ± 19.4 gün idi. Enfekte ve kolonize gruplarda etken izolasyonuna kadar ortalama YBÜ yatış günü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Son üç ay içinde iki günden fazla hospitalizasyon öyküsü; tüm hastaların %46.7'sinde, kolonize vakaların %60'ında ve enfekte vakaların %42.9'unda tespit edildi. Enfekte ve kolonize gruplarda hospitalizasyon öyküsü karşılaştırıldığında; kolonize vakalarda hospitalizasyon öyküsü daha yüksek olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**p=0.04**). Dış merkezden transfer öyküsü ise tüm hastalarda %22.9, kolonize vakalarda %18, enfekte vakalarda ise %24.3 oranında bulundu. Enfekte ve kolonize gruplarda dış merkezden transfer öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Ortalama SHİE çıkış günü tüm enfekte hastalarda 19 ± 19.9 gün idi. Aynı ayrı enfeksiyon bölgeleri açısından değerlendirildiğinde; bu ortalama üriner enfeksiyonlarda 19.1 ± 15.3 gün, alt solunum yolu enfeksiyonlarında 21.1 ± 27.7 gün, kan dolaşımı enfeksiyonlarında 17.3 ± 12.8 gün, kateter enfeksiyonlarında 13.2 ± 9.8 gün, yara-yumuşak doku enfeksiyonlarında 24.2 ± 43.5 gün, intraabdominal enfeksiyonlarda 26.6 ± 23 gün, cerrahi alan enfeksiyonlarında 21.3 ± 18.4 gün ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında 12 ± 9.5 gün idi.

Son üç ay içinde herhangi bir antibiyotik kullanım öyküsü tüm hastaların %96.9'unda mevcut olup bu oran kolonize vakalarda %90, enfekte vakalarda ise %98.3 idi. Enfekte ve kolonize vakalar herhangi bir antibiyotik kullanım öyküsü açısından karşılaştırıldığında enfekte vakalarda bu oran daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0.01**). Antibiyotik grupları için ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında; beta-laktam grubu antibiyotikler %86.8, beta-laktam inhibitörsüz beta-laktamlar %2.6, beta-laktam inhibitörlü beta-laktamlar %33, kinolonlar %29.5, karbapenemler %31.7, glikopeptitler %28.7, metronidazol %21.5, klaritromisin %13.2, aminoglikozidler %9.7, kolistin %7.9, linezolid %7.9, klindamisin %6.2, tigesiklin %6.2 ve trimetoprim-sulfometoksazol %4.4 oranlarında kullanılmıştı. Moksifloksasin kullanım oranı kolonize vakalarda %22, enfekte vakalarda ise %10.2 idi. Enfekte ve kolonize vakalar moksifloksasin kullanım oranları açısından karşılaştırıldığında; enfekte vakalarda kullanım oranı daha düşüktü ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.04**).

Tüm hastalarda ortalama antibiyotik kullanım süresi ortalaması 19 ± 15 olup bu ortalama enfekte vakalarda 20.9 ± 18.4 gün, kolonize vakalarda ise 18.5 ± 14 gün idi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Enfekte ve kolonize vakalar glikopeptit ve teikoplanin kullanım süre ortalamaları açısından karşılaştırıldığında; glikopeptit kullanım süre ortalaması enfekte vakalarda 11.4,

kolonize vakalarda 22.2; teikoplanin kullanım süre ortalaması enfekte vakalarda 12.3, kolonize vakalarda 22 olarak saptandı ve karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p<0.05**).

Son üç ay içinde moksifloksasin hariç diğer antibiyotik gruplarının kullanım oranları, teikoplanin ve glikopeptit hariç diğer antibiyotiklerin süre ortalamaları karşılaştırıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tüm hastalarda, enfekte ve kolonize vakalarda öncesinde antibiyotik kullanım oranları, süre ortalamaları ve karşılaştırmaları Tablo 10'da sunulmuştur.



Tablo 10. Tüm hastalarda, enfekte ve kolonize vakalarda öncesinde antibiyotik kullanım oranları, süre ortalamaları ve karşılaştırmaları.

Antibiyotik Cinsi	Antibiyotik kullanım oranları (%; n)	Kolonize vakalarda antibiyotik kullanım oranları (%; n)	Enfekte vakalarda antibiyotik kullanım oranları (%; n)	p değeri	Antibiyotik kullanım süresi ortalamaları	Kolonize vakalarda antibiyotik kullanım süresi ortalamaları	Enfekte vakalarda antibiyotik kullanım süresi ortalamaları	p değeri
Beta-laktam grubu	86.8 (197)	78 (39)	89.3(158)	0.06	-	-	-	-
Beta-laktam inhibitörsüz BL	2.6 (5)	0	2.8 (5)	0.34	5.4	0	5.4	-
Beta-laktam inhibitörlü BL	33 (75)	28 (14)	34.5(61)	0.49	10.9	14.2	10.1	0.06
Ampisilin-sulbaktam	5.3 (12)	4 (2)	5.6 (10)	1	7.2	10	6.7	0.66
Piperasilin-tazobaktam	27.8(63)	22 (11)	29.4(52)	0.39	10.4	13.7	9.7	0.16
1. kuşak sefalosporin	0	0	0	-	0	0	0	-
2. kuşak sefalosporin	20.7(47)	24 (12)	19.8 (35)	0.65	6.6	6.8	6.5	0.92
3. kuşak sefalosporin	68.3(155)	62 (31)	70.1(124)	0.36	8.8	9.1	8.8	0.9
4. kuşak sefalosporin	0	0	0	-	0	0	0	-
Kinolon grubu	29.5 (67)	38 (19)	27.1 (48)	0.18	9.4	10	9.1	0.91
Siprofloksasin	13.2 (30)	14 (7)	13 (23)	1	9.3	13.2	8	0.08
Moksifloksasin	12.8 (29)	22 (11)	10.2 (18)	0.04	7.9	8	7.8	0.98
Levofloksasin	5.7 (13)	4 (2)	6.2 (11)	0.73	7	4	7.5	0.23
Aminoglikozid grubu	9.7 (22)	12 (6)	9 (16)	0.58	7.9	11.6	6.5	0.3
Amikasin	4 (9)	4 (2)	4 (7)	1	10.8	18	8.8	0.65
Gentamisin	5.7 (13)	8 (4)	5.1 (9)	0.49	5.9	8.5	7.8	0.21
Glikopeptit grubu	27.8 (63)	20 (10)	29.9 (53)	0.22	13.1	22.2	11.4	0.001
Teikoplanin	23.8 (54)	18 (9)	25.4 (45)	0.36	13.9	22	12.3	0.002
Daptomisin	2.2 (5)	4 (2)	1.7 (3)	0.3	7.9	12	5	0.83

Tablo 10 (Devamı) Tüm hastalarda, enfekte ve kolonize vakalarda öncesinde antibiyotik kullanım oranları, süre ortalamaları ve karşılaştırmaları.

Vankomisin	3.1 (7)	0	4 (7)	0.35	5.7	0	5.7	-
Karbapenem grubu	31.7 (72)	22 (11)	34.5 (61)	0.13	13.7	15.7	13.4	0.78
Ertapenem	3.5 (8)	4 (2)	3.4 (6)	1	8.8	8	9.1	0.73
İmipenem	16.3 (37)	14 (7)	16.9 (30)	0.77	13.1	9	14	0.16
Meropenem	14.5 (33)	8 (4)	16.3 (29)	0.2	13	23.5	11.5	0.1
Metronidazol	21.5 (49)	26 (13)	20.3 (36)	0.5	8.6	7.5	9.1	0.66
Klindamisin	6.2 (14)	4 (2)	6.8 (12)	0.74	9	15	8	0.13
Kolistin	7.9 (18)	2 (1)	9.6 (17)	0.13	8.6	4	8.9	0.43
Tigesiklin	6.2 (14)	8 (4)	5.6 (10)	0.51	13	20.5	10	0.65
Linezolid	7.9 (18)	4 (2)	9 (16)	0.3	10.7	7	11.2	0.23
Klaritromisin	13.2 (30)	6 (3)	15.2 (27)	0.1	9.8	3.6	10.5	0.4
TMP-SMX	4.4 (10)	2 (1)	5.1 (9)	0.69	14.6	13	14.8	0.6
Diğer antibiyotik	1.3 (3)	0	1.7 (3)	1	3.6	0	3.6	-
Toplam	96.9 (220)	90 (45)	98.3 (174)	0.01	19	20.9	18.5	0.81

BL: Beta-laktam

TMP-SMX: Trimetoprim sulfometoksazol

Birden fazla çeşit antibiyotik kullanımı tüm hastalarda %86.3; kolonize vakalarda %74; enfekte vakalarda %89.8 oranında idi. Enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırma yapıldığında; enfekte vakalarda birden fazla çeşit antibiyotik kullanımı daha yüksek olarak gözlemlendi ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0.008**).

Son 72 saat içerisinde hastaların %91.2'sinde üriner kateter, %48'inde nazogastrik tüp, %41.9'unda santral venöz kateter, %25.9'unda arter kateteri ve %13.2'sinde trakeostomi vardı. Üriner kateter varlığı enfekte vakalarda %91.5, kolonize vakalarda %90; santral venöz kateter varlığı enfekte vakalarda %30, kolonize vakalarda %45.2; arter kateter varlığı enfekte vakalarda %27.1, kolonize vakalarda %18; trakeostomi varlığı enfekte vakalarda %13, kolonize vakalarda ise %14 oranlarında idi ve bu invaziv girişimler enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Nazogastrik sonda varlığı kolonize vakalarda %26, enfekte vakalarda %54.2 oranlarında idi. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p=0.001**). Tüm hastaların %51.1'i mekanik ventilatöre bağlı idi. Mekanik ventilatöre bağlı takip kolonize vakalarda %24, enfekte vakalarda ise %58.8 olarak saptanmış olup her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p<0.001**). Tüm hastaların %55.1'i TPN ile beslenmekte idi. TPN ile beslenme oranı kolonize vakalarda %32, enfekte vakalarda ise %61.6 idi. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p<0.001**).

Mekanik ventilatöre bağlı izlenen hastalardaki mekanik ventilatöre bağlı takip süresi ortalama 12.3 ± 20 gün olup bu ortalama kolonize vakalarda 10.6 gün, enfekte vakalarda ise 12.5 gün idi. Gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Trakeostomili hastalardaki ortalama trakeostomi süresi 39.9 ± 117 gün olup bu ortalama kolonize vakalarda 115.8 gün, enfekte vakalarda ise 18.2 gün idi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişim öyküsü tüm hastaların %37.4'ünde mevcut idi. Bu girişimlerden endotrakeal entübasyon %14.5, hemodiyaliz %11, abdominal cerrahi %2.6, trakeostomi açılması %2.2, göğüs tüpü uygulaması %1.8, travma cerrahisi %0.9, bronkoskopi %0.9, endoskopi %0.4 ve diğer invaziv girişimler %15.9 oranlarında idi. Son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişim oranı enfekte vakalarda %41.2, kolonize vakalarda ise %24 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında enfekte grupta bu oranın daha fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü (**p=0.03**). Son 72 saatte yapılan invaziv girişim tipleri için ayrı ayrı değerlendirme

yapıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Son 72 saat içerisinde invaziv girişim varlığı ve son 72 saat içerisinde yapılan invaziv girişimlerin dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 11. Son 72 saat içerisinde invaziv girişim varlığı ve son 72 saat içerisinde yapılan invazif girişimlerin dağılımı ve karşılaştırmaları.

İnvaziv girişimler	Tüm Olgular (%; n)	Kolonize Olgular (%; n)	Enfekte Olgular (%; n)	p değeri
Son 72 saat içerisinde invaziv girişim varlığı				
Üriner kateter	91.2 (207)	90 (45)	91.5(162)	0.7
Santral venöz kateter	41.9 (95)	30 (15)	45.2 (80)	0.7
Arter kateteri	25.1 (57)	18 (9)	27.1 (48)	0.2
Mekanik ventilatör	51.1 (116)	24 (12)	58.8 (104)	<0.001
Trakeostomi	13.2 (30)	14 (7)	13 (23)	1
Nazogastrik tüp	48 (109)	26 (13)	54.2 (96)	0.001
Parenteral nutrisyon	55.1 (125)	32 (16)	61.6 (109)	<0.001
Son 72 saat içerisinde yapılan invazif girişim				
Endoskopi	0.4 (1)	0	0.6 (1)	1
Trakeostomi	2.2 (5)	2 (1)	2.3 (4)	1
ERCP	0	0	0	-
Bronkoskopi	0.9 (2)	0	1.1 (2)	1
Endotrakeal entübasyon	14.5 (33)	8 (4)	16.4 (29)	0.2
Abdominal cerrahi	2.6 (6)	4 (2)	2.3 (4)	0.6
Travma cerrahisi	0.9 (2)	0	1.1 (2)	1
Hemodiyaliz	11 (25)	8 (4)	11.9 (21)	0.6
Periton diyalizi	0	0	0	-
Göğüs tüpü	1.8 (4)	2 (1)	1.7 (3)	1
Diğer invazif girişim	15.9 (36)	8 (4)	18.1 (32)	0.1

Son altı ay içinde operasyon öyküsü tüm hastaların %45.8’inde, kolonize vakaların %52’sinde ve enfekte vakaların %44.1’inde mevcut idi. Tüm operasyonlar için kolonize ve enfekte olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak plastik ve rekonstrüktif cerrahi girişim yapılan hastalarda kolonize olgu oranı %10, enfekte olgu oranı %2.8 idi. Bu grupta kolonize olgu oranı daha yüksek tespit edildi ve gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**$p=0.04$**). Son altı

ay içerisinde geçirilen operasyon cinslerinin dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Son 6 ay içerisinde geçirilen operasyon cinslerinin dağılımı ve karşılaştırmaları.

Operasyon cinsi	Tüm hastalar (%; n)	Kolonize Vakalar (%; n)	Enfekte Vakalar (%; n)	p değeri
Nöroşirürjikal	13.7 (31)	10 (5)	14.7 (26)	0.5
Kulak-burun-boğaz	3.1 (7)	6 (3)	2.3 (4)	0.1
Ortopedik	7 (16)	8 (4)	6.8 (12)	0.7
Yara debridmanı	6.6 (15)	8 (4)	6.3 (11)	0.7
Kalp-damar	1.3 (3)	0	1.7 (3)	1
Plastik-rekonstrüktif	4.4 (10)	10 (5)	2.8 (5)	0.04
Göğüs	2.2 (5)	2 (1)	2.3 (4)	1
Ürolojik	3.5 (8)	6 (3)	2.8 (5)	0.3
Jinekolojik	0.9 (2)	0	1.1 (2)	1
Transplantasyon	0.4 (1)	2 (1)	0	0.2
Abdominal	17.2 (39)	22 (11)	15.8 (28)	0.4
Meme	0.4 (1)	0	0.6 (1)	1
Diğer genel cerrahi	1.3 (3)	2 (1)	1.1 (2)	0.5
Girişimsel prosedür	1.3 (3)	0	1.7 (3)	1
Genel toplam	45.8 (104)	52 (26)	44.1 (78)	0.4

Son altı ay içerisinde geçirilen operasyon sayısı değerlendirildiğinde; tüm hastaların %72.1’inin bir kez ve %27.9’unun birden fazla kez operasyon geçirdiği görüldü. Kolonize vakaların %61.5’i bir kez, %38.5’i birden fazla kez; enfekte vakaların %75.6’sı bir kez, %24.4’ü birden fazla kez operasyon geçirdi. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Komorbid durumlar, hastaların tümünde mevcut olup bunların %48.9’unda akciğer hastalığı, %45.4’ünde hipertansiyon, %36.6’sında serebrovasküler olay, %26.9’unda renal yetmezlik, %23.8’inde koroner arter hastalığı, %23.3’ünde diğer nörolojik hastalık, %23.3’ünde diyabet, %20.7’sinde travma, %19.4’ünde solid tümör, %18.9’unda üriner sistem anatomik bozukluğu, %17.6’sında kalp yetmezliği, %4.4’ünde hepatik disfonksiyon, %3.5’inde nötropeni, %3.5’inde otoimmün hastalık, %2.2’sinde lenfoma, %1.3’ünde lösemi, %1.3’ünde yanık, %0.4’ünde pankreatit, %0.4’ünde solid organ transplantasyonu, %42.3’ünde steroid kullanımı, %5.7’sinde kemoterapi, %2.2’sinde radyoterapi ve %2.2’sinde ise diğer immünsupresif ilaç kullanımı vardı. Komorbid

hastalıkların tümü; steroid ve kemoterapi gibi immünsupresif tedaviler enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırıldı ve hiçbiri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Komorbid durumların dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Komorbid durumların dağılımı ve karşılaştırmaları.

Komorbid durum	Tüm hastalar (%; n)	Kolonize vakalar (%; n)	Enfekte vakalar (%; n)	p değeri
Diyabet	23.3 (53)	30 (15)	21.4 (38)	0.2
Lösemi	1.3 (3)	0	1.6 (3)	0.8
Lenfoma	2.2 (5)	2 (1)	2.2 (4)	1
Solid tümör	19.4 (44)	16(8)	20.3 (36)	0.6
Nötropeni	3.5 (8)	2 (1)	3.9 (7)	0.8
Renal yetmezlik	26.9 (61)	18 (9)	29.3 (52)	0.1
Hepatik disfonksiyon	4.4 (10)	2 (1)	5 (9)	0.5
Serebrovasküler olay	36.6 (83)	24 (12)	40.1 (71)	0.5
Diğer nörolojik hastalık	23.3 (53)	14 (7)	25.9 (46)	0.1
Akciğer hastalığı	8.9 (111)	56 (28)	46.8 (83)	0.3
Koroner arter hastalığı	23.8 (54)	24 (12)	23.7 (42)	1
Otoimmün hastalık	3.5 (8)	0	4.5 (8)	0.2
Steroid kullanımı	42.3 (96)	24 (12)	47.4 (84)	0.05
Kemoterapi	5.7 (13)	4 (2)	6.2 (11)	0.8
Diğer immünsupresif tedavi	2.2 (5)	2 (1)	2.2 (4)	1
Radyoterapi	2.2 (5)	4 (2)	1.6 (3)	0.6
Pankreatit	0.4 (1)	0	0.5 (1)	1
HIV enfeksiyonu	0	0	0	-
Solid organ transplantasyonu	0.4 (1)	0	0.5 (1)	1
Kemik iliği transplantasyonu	0	0	0	-
Üriner sistem anatomik bozukluğu	18.9 (43)	22 (11)	18 (32)	0.6
Travma	20.7 (40)	26 (13)	19.2 (34)	0.3

Tüm hastalarda APACHE-II skoru, Charlson komorbidite indeksi, TISS, SAPS-II ve SOFA skoru ortalamaları değerlendirildiğinde; bu ortalamalar APACHE-II skoru için 18.7 ± 8.3 , Charlson komorbidite indeksi için 5.2 ± 3.2 , TISS için 29 ± 13.7 , SAPS-II skoru için 37.4 ± 18.8 ve SOFA skoru için 5.2 ± 4 idi. Skorlama ortalamaları enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırıldı. APACHE-II, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlama ortalamaları enfekte vakalarda daha yüksek tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Saptanan p değerleri sırasıyla; APACHE-II skoru için **<0.001**, Charlson komorbidite indeksi için 0.96, TISS için **<0.001**, SAPS-II skoru için **0.004** ve SOFA skoru için **<0.001** olarak tespit edildi. Charlson komorbidite indeksi için ise anlamlı fark saptanmadı. Skorlama ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. APACHE-II, Charlson komorbidite indeksi, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlama ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırmaları.

Skorlamalar	Tüm Hastalar	Kolonize Vakalar	Enfekte Vakalar	p değeri
APACHE-II	18.7	14.9	19.8	<0.001
Charlson komorbidite indeksi	5.2	5.2	5.2	0.96
TISS	29	20.8	31.4	<0.001
SAPS-II	37.4	30.6	39.3	0.004
SOFA	5.2	2.8	5.9	<0.001

Kolonize vakaların %82’sinde ateş $< 38^{\circ}\text{C}$, %18’inde ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$; enfekte vakaların %57.1’inde ateş $< 38^{\circ}\text{C}$, %42.9’unda ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olarak tespit edildi. Enfekte ve kolonize grup ateş yüksekliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (**p=0.02**).

Ortalama laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde; kolonizasyon tespit edilen vakalarda ortalama değerler; BK düzeyi $10\ 484\pm 6\ 907\ \mu\text{l}$, CRP $9.3\pm 9.6\ \text{mg/dl}$, ESH $55.9\pm 30.6\ \text{mm/sa}$, prokalsitonin $1.6\pm 2.8\ \mu\text{g/l}$, kreatin $1.2\pm 1.3\ \text{mg/dl}$, hemoglobin $11\pm 2.1\ \text{g/dl}$, platelet $253\ 040\pm 140\ 233.3\ \mu\text{l}$, AST $49.3\pm 65.5\ \text{U/l}$, ALT $39.6\pm 42.7\ \text{U/l}$; enfeksiyon tespit edilen vakalarda ortalama değerler ise BK düzeyi $12\ 385\pm 7\ 803\ \mu\text{l}$, CRP $13.9\pm 9.2\ \text{mg/dl}$, eritrosit sedimentasyon hızı $60.9\pm 35\ \text{mm/sa}$, prokalsitonin $8.7\pm 22.5\ \mu\text{g/l}$, kreatin $1.3\pm 1.2\ \text{mg/dl}$, hemoglobin $10.3\pm 1.7\ \text{g/dl}$, platelet $201\ 301.1\pm 125\ 378.2\ \mu\text{l}$, AST $89.3\pm 166.3\ \text{U/l}$, ALT $72.5\pm 143\ \text{U/l}$ olarak tespit edildi. Ortalama laboratuvar parametreleri kolonize ve enfekte vakalarda karşılaştırıldı. BK, CRP ve prokalsitonin ortalama değerleri enfekte vakalarda yüksek düzeyde saptandı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0.005**). Hemoglobin ve platelet sayısı ortalama değerleri enfekte vakalarda düşük düzeyde saptandı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0.005**). Kolonize ve enfekte vakalarda ortalama laboratuvar parametrelerinin dağılımı ve karşılaştırmaları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Laboratuvar parametre ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırmaları.

Laboratuvar Parametreleri	Tüm Hastalar	Kolonize Vakalar	Enfekte Vakalar	p değeri
BK (/μl)	11 966	10 484	12 385	0.02
CRP (mg/dl)	12.5	9.3	13.9	0.002
ESH (mm/sa)	59.8	55.9	60.9	0.3
Prokalsitonin (μg/l)	7.3	1.6	8.7	0.03
Kreatin (mg/dl)	1.2	1.2	1.3	0.4
Hemoglobin (g/dl)	10.4	11	10.3	0.01
Platelet (/μl)	213 070	253 040	201 301	0.01
AST (U/l)	80.5	49.3	89.3	0.1
ALT (U/l)	65.2	39.6	72.5	0.9

5. TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları sıklığının dünyada %3-17, Türkiye’de ise %5-15 arasında değiştiiği, etken mikroorganizmaların antibiyotik direncinin giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (11, 14). *A. baumannii*, virulansı düşük ve fırsatçı bir mikroorganizma olarak bilinmesine rağmen son yıllarda hastane enfeksiyonlarında sıklıkla karşılaşılan mikroorganizmalardan biri olması, tedavide kullanılan ajanlara kolaylıkla direnç kazanması ve komorbid faktörlerden kaynaklanan yüksek morbidite/mortalite oranları sebebiyle önem kazanmıştır (8, 211). Genellikle yoğun bakım koşullarında takip edilen, antibiyotik kullanımı ve çoklu invazif girişimi olan hastalarda kolonize olmakta ve kolonizasyon sonrası enfeksiyon sıklığı artmaktadır (8, 211). Karbapenemler, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde bakterisidal etkinliği sebebiyle büyük oranda tercih edilmektedir (5). Karbapenem dirençli izolatların prevalansında artış görülmesi sebebiyle ileri derecede veya tam ilaç dirençli izolatların tedavisinde sorunlar yaşanmakta ve nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü zorlaşmaktadır (3, 4, 114, 214-216). Bir diğer problem ise, karbapenem dirençli *A. baumannii*’ye bağlı enfeksiyonların mortalitesinin, duyarlı izolatlarla gelişen enfeksiyonların mortalitesinden daha yüksek olmasıdır (41, 217, 218). Bu nedenle *A. baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavinin optimizasyonu açısından, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve önlemlerin alınması önem arz etmektedir.

Acinetobacter baumannii prevalansının artışı ve çoklu ilaç dirençli izolatların ortaya çıkışında MRSA kolonizasyonu, beta-laktam ve florokinolon gibi antibiyotiklerin kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, YBÜ’de yatış, enfekte/kolonize hasta oranı yüksek olan serviste yatış, santral venöz kateter varlığı, entübasyon, mekanik ventilasyon ve cerrahi girişim gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır (31, 120-122, 218-220). Karbapenem dirençli *A. baumannii* edinim ve enfeksiyon gelişimi açısından epidemiyolojik faktörlerin irdelenmesi ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada; erişkin yaş grubu, erkek cinsiyet, aminoglikozid, imipenem veya üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı,

öncesinde hospitalizasyon öyküsü, ünitelerde uzun süreli yatış, YBÜ yatış öyküsü, mekanik ventilasyon, arter/santral kateter varlığı, yüksek APACHE, SOFA, SAPS II ve TISS gibi risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (6-8, 221, 222). Ülkemizde Baran ve ark.'larının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada ise, uzun süreli hastanede yatış, YBÜ'de yatış öyküsü, acil cerrahi girişim, TPN, endotrakeal tüp, üriner kateter veya nazogastrik tüp gibi invazif girişimler, öncesinde herhangi bir antibiyotik ve özellikle karbapenem kullanımının imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için belirgin risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (216).

Literatürde *A. baumannii*'nin aktif yaşamda olan yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (223). Hasta yaşının, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonizasyon ve/veya enfeksiyonlarda da önemli bir risk faktörü olabileceği çok sayıda çalışmada bildirilmektedir. Kore'de 2007 yılında Park ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada, ileri derecede dirençli *A. baumannii* izole edilen olguların yaş ortalamasının 63 olduğunu, kontrol grubu ile karşılaştırma yaptıklarında anlamlı düzeyde yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (6). Vaze ve ark.'larının 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir eğitim hastanesinde karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaların demografik faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, 18-60 yaş aralığındaki grupta, 65 yaş üzeri gruptan daha sık enfeksiyon saptandığı gözlenmiştir (8). Karbapenem dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda olguların yaş ortalamasının, duyarlı suşlarla enfekte olgularınkinden daha yüksek olduğunu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Litvanya'da 2010 yılında Vitkauskiene ve ark.'larının yaptıkları çalışmada, ortalama yaş karbapenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı enfekte vakalarda 57.1 ve karbapenem duyarlı *A. baumannii*'ye bağlı enfekte vakalarda 52.6 olarak saptanmış ve karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark tespit edilmemiş (122).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize grupların karşılaştırıldığı çalışmalarda ise yaşın önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir. Kore'de, 2009 yılında Kim ve ark.'ları karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında; yaş ortalamasının karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen tüm vakalarda 58.3, kolonizasyon olarak tanımlananlarda 58.2, enfeksiyon olarak tanımlananlarda ise 58.5 olarak saptandığını ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (121). Tayvan'da 2008-2010 yılları arasında Chan ve ark.'ları yaptıkları çalışmada; olguları 65 yaş altı ve üzeri olarak iki gruba ayırmışlar, 65

yaş üzeri olgularda ileri derecede dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için yaşa bağlı anlamlı bir riskin olmadığını rapor etmişlerdir (224).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize hastaları kapsayan ve 227 olguyu içeren çalışmamızda, yaş ortalamasının tüm olgularımızda 60.7 ± 19 , kolonize olgularda 63.8 ve enfekte olgularda ise 59.9 olduğu gözlenmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar benzer grupta çalışma yapan Kim ve ark.'larının (121) sonuçları ile uyumludur. Aynı şekilde, karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalardaki yaş ortalamasının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (6, 8, 121, 122).

Çok sayıda çalışmada, karbapenem duyarlı ve dirençli *A. baumannii* suşları ile gelişen kolonizasyon ve/veya enfeksiyonlarda cinsiyet faktörü araştırılmıştır. Cinsiyetin önemli bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmaların yanında (6, 8, 122), risk faktörü olarak saptanmadığını (224) veya araştırmanın yapıldığı hasta gruplarına göre kadın veya erkek cinsiyetin risk olabileceğini (6, 8, 216, 225) bildiren çalışmalar da mevcuttur. Baran ve ark.'ları, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında kadın cinsiyetin, duyarlı suşlarla enfekte grupla karşılaştırıldığında belirgin risk faktörlerinden olduğunu bildirmişlerdir (216). Park ve ark.'ları çalışmalarında, ileri derecede dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalarda erkek cinsiyet oranının %77 olduğunu ve kontrol grupla karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildiğini rapor etmişlerdir (6). Bu konuda Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada, erkek hastalarda ileri derecede dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü, ancak farkın kadın cinsiyete göre anlamlı olmadığı bildirilmiştir (224).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize olguların karşılaştırıldığı çalışmalarda genellikle cinsiyetin önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir. Kim ve ark.'larının karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin erkeklerde daha sık izole edildiğini, ancak kolonize ve enfekte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını rapor etmişlerdir (121). Tayvan'da 2004-2006 yılları arasında Sheng ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize vakaları cinsiyet açısından karşılaştırmış, her iki grupta erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğunu, fakat oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (218).

Çalışmamızda, tüm olguların %61.7'sinin erkek, %38.3'ünün kadın olup kolonize olguların %66'sının, enfekte olguların ise %60.5'inin erkek olduğu saptanmıştır. Karşılaştırma yapıldığında kolonize ve enfekte olgularda cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p>0.05$). Sonuçlarımızın aynı çalışma grubundan bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiş olup cinsiyetin, çalışmanın yapıldığı popülasyona göre önemli olabileceği düşünülebilir.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları ile gelişen enfeksiyonların polimikrobiyal karakterde olabileceği bilinmektedir. Bu konuda yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Vaze ve ark.'larının 2013 yılında, ABD'deki bir eğitim hastanesinde karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu gelişen hastaların demografik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada, polimikrobiyal üreme saptadıkları olgularda en sık görülen patojenlerin *P. aeruginosa* ve MRSA olduğunu gözlemlemişlerdir (8). Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen üremelerin %52.9'u monomikrobiyal ve %47.1'i polimikrobiyal olup bu oran enfekte olgularda %48.6 ve kolonize olgularda %42 olarak bulunmuştur. Karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). En sık birlikte izole edilen mikroorganizmalar; *P. aeruginosa* ve MRSA olarak saptanmış olup bu sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Literatürde *A. baumannii* izole edilen olgularda diğer çoklu ilaç dirençli suşların izolasyon oranları ve risk faktörü oluşturup oluşturmadığı ile ilgili çalışma sayısının az olduğu görülmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada MRSA kolonizasyonunun çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* suşları ile kolonizasyon ve/veya enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olarak saptandığı bildirilmiştir (120). Çalışmamızda karbapenem dirençli *A. baumannii* üremesi dışında olgularımızda en sık izole edilen diğer çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar metisilin dirençli *S. epidermidis* (%28.3) ve GSBL pozitif *E. coli* (%26.8) olarak tespit edilmiştir. Sık antibiyotik kullanımı olan ve uzun süre hospitalize edilen olgularımızda diğer çoklu ilaç dirençli suşların izolasyon oranlarının yüksek olması beklenebilir bir sonuçtur.

Birçok çalışmada *A. baumannii*'nin en sık solunum yolları örneklerinden izole edildiği ve bunun da kolonizasyon ve sonrasında invazyon ile ilişkili bulunduğu belirtilmektedir (8, 226-228). Kohlenberg ve ark.'ları (7) karbapenem dirençli *A. baumannii* salgınını araştırdıkları çalışmalarında, etkeni en sık yara ve alt solunum yolları aspiratında izole ettiklerini; Park ve ark.'ları (6) çalışmalarında, ileri derecede dirençli *A. baumannii* suşlarını sıklık sırasına göre solunum yolları (%77), yumuşak doku (%12) ve

intraabdominal mayi (%8) örneklerinden izole ettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmamızda olguların %50.2'sinde solunum yolları örneğinde (%37.9 trakeal aspirat, %12.3 balgam), %19.4'ünde idrarda, %14.1'inde yarada, %9.3'ünde kanda, %3.1'inde damar içi kateterde, %2.6'sında drenaj kateterinde ve %1.3'ünde BOS'ta etken izole edilmiş olup sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize olgularda, kolonizasyon bölgesi ve kolonize olan bakteri sayısı konusunda yayımlanmış bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmamızda kolonizasyonun sıklık sırasına göre solunum yolu (%46), üriner sistem (%40), yara (%10) damar içi kateter (%2) ve drenaj kateteri (%2) şeklinde olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının genellikle solunum yolu ve üriner sistemde kolonize oldukları söylenebilir.

Kolonizan veya enfeksiyon etkeni olup olmadığına bakılmaksızın suşların izole edildiği birimler irdelendiğinde; literatürde *A. baumannii*'nin en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmektedir (34). Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* %66.1 oranında yoğun bakım ünitelerinden, %19.4 oranında cerrahi birimlerden ve %14.5 oranında dahili birimlerden izole edilmiştir. Yoğun bakım üniteleri arasında Nöroloji-Nöroşirurji YBÜ (%25.1), cerrahi birimler içerisinde Genel Cerrahi Servisi (%9.7) ve dahili birimler içerisinde Göğüs Hastalıkları Servisi'nin (%5.3) ilk sırada yer aldığı görülmüştür. Bunun muhtemel nedenleri arasında bu birimlerde hastalara sıklıkla uygulanan inaziv işlemler, komorbid faktörler ve uzamış yatış süresi sayılabilir. Ek olarak, Genel Cerrahi ve Göğüs Hastalıkları Servisleri'nde, aynı servislerin yoğun bakım üniteleri ile servisleri arasındaki hasta transferinin sık olması önemli bir neden olarak düşünülebilir.

Karbapenem dirençli izolatlarda diğer antibiyotiklere direncin de belirgin şekilde yüksek oranda olduğu bilinmektedir (41, 114, 216, 229, 230). Asya, Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'dan 100 Tıp Merkezinin katılımı ile 1999 ve 2008 yılları arasında yürütülen ve "The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programı" çerçevesinde gerçekleştirilen çalışmada, Gram-negatif bakterilerin direnç oranları araştırılmıştır. Bu çalışmada, *A. baumannii* suşlarında karbapenem direncinin 1999 ve 2008 yılları arasında artış gösterdiği ve karbapenem direnç artışı ile birlikte diğer antibiyotiklere de direncin arttığı ortaya konulmuştur. Çalışmanın sonu olan 2008 yılında, *A. baumannii* suşlarında meropeneme %57.4, imipeneme %47.9, seftriaksona %68.1, seftazidime %68.1, sefepime %62.8, piperasilin-tazobaktama %69.1, tobramisine

%40.4, siprofloksasine %73.4 ve levofloksasine %64.9; 2007 yılında gentamisine ise %55.8 oranlarında direnç tespit edilmiştir (114).

Ülkemizde de, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının diğer tedavi seçeneği antibiyotiklere karşı direnç oranlarının karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Baran ve ark.'ları (216) imipenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, karbapenem dışında diğer tedavi seçeneği antibiyotiklere karşı direnç oranlarının imipenem dirençli izolatlarda daha yüksek olarak saptandığını ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada karbapenem dirençli izolatlarda; seftazidime %90.9, sefepime %74.2, piperasilin-tazobaktama %92.4, tikarsilin-klavulanata %87.9, aztreonama %98.5, amikasine %86.4, gentamisine %78.8, netilmisine %62.1, tobramisine %74.2, siprofloksasine %83.3, pefloksasine %92.4 ve trimetoprim-sulfometoksazole %84.8 oranlarında direnç saptandığı ifade edilmiştir. Benzer şekilde, 2010 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dizbay ve ark.'larının (41) yaptığı çalışmada, karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında direnç oranları irdelendiğinde, imipenem duyarlı izolatlara göre diğer antibiyotiklerdeki direnç oranlarının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada karbapenem dirençli izolatlarda; seftriaksona %98.3, seftazidime %90.3, sefoperazon-sulbaktama %44.6, sefepime %89.1, ampisilin-sulbaktama %85.3, piperasilin-tazobaktama %97.1, amikasine %82.8, gentamisine %86.8, siprofloksasine %95.8 ve trimetoprim-sulfometoksazole %95.6 oranlarında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının antibiyogram verilerini değerlendirildiğinde, karbapenem dışı diğer tedavi seçeneği antibiyotiklerden seftriaksona %100, seftazidime %99.1, sefepime %92.1, ampisilin-sulbaktama %85.5, piperasilin-tazobaktama %99.6, amikasine %84.1, gentamisine %85.9, siprofloksasine %96.9, levofloksasine %96, trimetoprim-sulfometoksazole %88.1 ve kolistine ise %0.9 oranlarında direnç olduğu saptanmıştır. Antibiyotik direnç oranlarımız ülkemizden bildirilen direnç oranları ile karşılaştırıldığında, sonuçların benzer olduğu, son 10 yıllık süreçte direnç oranlarının önemli oranda değişmediği, bölgeler ve hastaneler arasında önemli bir farkın olmadığı görülmüştür.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen olgularda kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının değerlendirildiği çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. İspanya'da, 2010 yılında Villar ve ark.'ları tarafından yapılan ve *A. baumannii* izole edilen vakalarda kolonizasyon ve enfeksiyon oranlarının değerlendirildiği çalışmada, enfeksiyon

oranının %61.4 olduğu ve bu olgularda karbapenem duyarlılığının %17.3 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (214). Almanya’da, 2006 yılında Kohlenberg ve ark.’ları, bir üniversite hastanesinde karbapenem dirençli *A. baumannii* salgınını araştırdıkları çalışmalarında, karbapenem dirençli *A. baumannii* izole ettikleri 32 olgunun %46.9’unun kolonizan, %40.6’sının enfeksiyon etkeni olduğunu rapor etmişlerdir (7). Kim ve ark.’ları çalışmalarında karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen olgularda suşların %68’inin kolonizan, %32’sinin enfeksiyon etkeni olduklarını bildirmişlerdir (121). Fransa’da 2010-2011 yılları arasında Jeannot ve ark.’larının *A. baumannii* izolatlarında azalmış karbapenem duyarlılığı ile ilişkili epidemiyolojik özellikler, klonal çeşitlilik ve enzimleri araştırdıkları çalışmalarında, imipenem dirençli *A. baumannii* izole edilen vakaların %52.5’inde kolonizasyon ve %47.5’inde enfeksiyon tespit edildiği ifade edilmiştir (226). Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen vakaların %22’sinde kolonizasyon ve %78’inde enfeksiyon saptanmıştır. Sonuçlarımız literatür verileri ile karşılaştırıldığında enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun, muhtemelen olgularımızda enfeksiyon için predispoze faktörlerin daha yüksek olması ve özellikle hastanede yatış süresinin uzun olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Acinetobacter baumannii’nin ve özellikle de karbapenem dirençli suşların en sık yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyona yol açtığı bildirilmektedir (122). Villar ve ark.’larının 2000- 2010 yıllarında İspanya’da yaptıkları çalışmalarında *A. baumannii*’nin en sık yoğun bakım hastalarında enfeksiyona yol açtığını tespit etmişler ve imipenem duyarlılığının 2000 yılında %33.8, 2010 yılında ise %17.3 oranlarında olduğunu bildirmişlerdir (214). Jeannot ve ark.’ları Fransa’da yaptıkları çalışmada, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının yoğun-bakım ünitelerinde %53, dahili birimlerde %21, cerrahi birimlerde %15 ve yanık ünitelerinde %1.5 oranlarında izlendiğini ifade etmişlerdir (226). Ülkemizde, 2004 yılında Baran ve ark.’ları Ankara Numune EAH’da yaptıkları çalışmada, *A. baumannii* enfeksiyonu tespit edilen vakaların %53.7’sinin yoğun bakım ünitelerinde takip edilmekte olduğunu; aynı çalışmada, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının da yoğun bakım ünitelerinde daha sık görüldüğünü (%65.2) rapor etmişlerdir (216). Çalışmamızda, kolonize olarak tanımladığımız olguların %34’ü dahili servisler, %30’u cerrahi servisler, %36’sı yoğun bakım ünitelerinde; enfeksiyon olarak tanımladığımız hastaların %9.6’sı dahili servisler, %16.4’ü cerrahi servisler, %74’ü yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olduğu görülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinde tanımlanan enfeksiyon oranları diğer birimlere göre daha yüksek saptanmış olup aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Enfeksiyonun en sık olarak görüldüğü servisler ele alındığında, verilerimizin ülkemizden ve dünyadan bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Karbapenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii* suşlarının en sık alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olduğu (41, 122, 214); fakat çalışmanın yapıldığı bölge ve hasta gruplarına göre enfeksiyon bölgelerinin oranlarının değiştiği bilinmektedir. Vitkauskiene ve ark.'larının çalışmalarında, *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarının en sık (%62.7) solunum yollarından geliştiği, karbapenem duyarlı ve dirençli suşlar karşılaştırıldığında her iki suşa bağlı enfeksiyon sıklıkları arasında anlamlı bir farkın tespit edilmediği bildirilmiştir (122). Jeannot ve ark.'larının çalışmalarında imipenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakaların %34'ünde alt solunum yolu enfeksiyonları, %19'unda kan dolaşımı enfeksiyonları ve %19'unda kutanöz enfeksiyonlar tespit edilmiştir (226). Ülkemizden Dizbay ve ark.'larının çalışmalarında, *A. baumannii*'nin en sık alt solunum yolu (%52.5) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına (%25.6) sebep olduğu, pnömoni oranının imipenem duyarlı suşlarda %47.6, imipenem dirençli suşlarda ise %56.3 olduğu ve imipenem dirençli izolatlarla gelişen enfeksiyonların, imipenem duyarlı izolatlarla gelişen enfeksiyonlara göre anlamlı düzeyde daha sık olduğu tespit edilmiştir (41). Baran ve ark.'larının çalışmalarında *A. baumannii* enfeksiyonu tespit edilen vakalarda en sık cerrahi alan enfeksiyonu (%30.9), kan dolaşımı enfeksiyonu (%26.8) ve pnömoni (%26) görüldüğü; imipenem duyarlı suşlarla enfekte vakalarda en sık cerrahi alan enfeksiyonu (%33.3) ve kan dolaşımı enfeksiyonu (%31.6); imipenem dirençli suşlarla enfekte vakalarda en sık pnömoni (%30.3) ve cerrahi alan enfeksiyonu (%28.8) tespit edildiği; imipenem duyarlı ve dirençli izolatlarla meydana gelen enfeksiyon oranları, enfeksiyon bölgesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ifade edilmiştir (216). Solunum sistemi ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının daha sık olduğunu bildiren çalışmaların yanında, üriner sistemin de sık tutulan bölgelerden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (218, 224). Chan ve ark.'ları ileri derecede dirençli *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyon bölgelerini değerlendikleri çalışmalarında, sıklık sırasına göre üriner, kan dolaşımı ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının görüldüğünü ve üriner sistem tutulumunun ilk sırada olduğunu bildirmişlerdir (224). Çalışmamızda, enfeksiyon bölgesi oranları değerlendirildiğinde en sık alt solunum yolu enfeksiyonlarının (%66.1) görüldüğü ve bunu sıklık sırasına göre üriner enfeksiyon (%17.5), cerrahi alan enfeksiyonu (%15.8), yara-yumuşak doku enfeksiyonu (%11.3), kateter ilişkili enfeksiyon (%9), intraabdominal

enfeksiyon (%7.3), santral sinir sistemi enfeksiyonu (%2.2) ve kan dolaşımı enfeksiyonunun (%1.7) izlediği tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Enfeksiyon bölgelerinin hastaların yatmakta olduğu klinik birimlere göre değişebileceği bilinmektedir. Vitkauskiene ve ark.'larının çalışmalarında, *Acinetobacter* spp.'nin yoğun bakım hastalarında en sık alt solunum yolu enfeksiyonlarına, yoğun bakım üniteleri dışında izlenen hastalarda ise en sık kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olduğu ve karbapenem direncinin %40.4 oranında izlendiği bildirilmektedir (122). Villar ve ark.'larının *A. baumannii* izole edilen vakaları değerlendirdikleri çalışmalarında, en sık enfeksiyon bölgeleri yoğun bakım ünitelerinde alt solunum yolu enfeksiyonları (%71) ve intraabdominal enfeksiyonlar (%7); dahili kliniklerde cilt-yumuşak doku enfeksiyonları (%27), üriner sistem enfeksiyonu (%23) ve pnömoni (%11); cerrahi birimlerde cilt-yumuşak doku enfeksiyonları (%50), üriner sistem enfeksiyonu (%17) ve pnömoni (%11) olduğunu ve suşların karbapenem duyarlılığının %17.3 oranında saptandığını bildirmişlerdir (214). Çalışmamızda, alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan vakaların önemli bir bölümünün (%88.9) yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olduğu; benzer şekilde kateter ilişkili enfeksiyon saptanan vakaların %93.7'sinin yoğun bakım ünitelerinde takip edildiği tespit edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyon vakalarının en sık yoğun bakım ünitelerinde yattığı ve karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (**p<0.05**). Cerrahi alan enfeksiyonu (%53.6), yara-yumuşak doku enfeksiyonu (%45) ve intraabdominal enfeksiyon (%61.5) tanımlanan vakaların kliniklere göre dağılımı değerlendirildiğinde en sık cerrahi servislerde yatan hastalar oldukları, hasta sayısının diğer kliniklerde tanımlanan hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir (**p<0.05**). Diğer enfeksiyon bölgeleri açısından karşılaştırma yapıldığında, klinik birimler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Sonuçlarımıza göre *A. baumannii* enfeksiyonlarının sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonları şeklinde geliştiği, birimlere göre enfeksiyon bölgelerinin farklı dağılım gösterdiği; bu yönüyle literatürle benzerlik gösterdiği söylenebilir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde invaziv girişim ve mekanik ventilatöre bağlı takibin sık olması sebebiyle pnömoni ve kateter enfeksiyonu görülme sıklığının yüksek olduğu; aynı şekilde cerrahi birimlerde yapılan invaziv girişimler ve altta yatan travma gibi komorbid durumların cerrahi alan enfeksiyonu, yara-yumuşak doku

enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyon gelişiminde predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları ile gelişen enfeksiyonlarda mortalite oranlarının değerlendirildiği çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Çalışmalarda karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranlarının %17.7-60.7 arasında değiştiği görülmektedir (122, 226, 231). Birçok çalışmada karbapenem direncinin mortaliteyi artırdığı (41, 218), az sayıda çalışmada ise karbapenem direncinin mortaliteyi etkilemediği (232-234) ifade edilmiştir. Ükemizden Dizbay ve ark.'larının çalışmasında, *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortalite oranının %56.8 olduğu; bu oranın imipenem duyarlı suşlar ile gelişen enfeksiyonlarda %38, imipenem dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonlarda ise %61.9 olarak tespit edildiği ve karbapenem direncinin mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı ifade edilmiştir (41). Aynı şekilde, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları ile gelişen kolonizasyon ve enfeksiyonlarda olguların mortalite oranlarının irdelendiği çalışmalar da mevcuttur. Playford ve ark.'ları, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ile kolonize olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında enfekte vakalarda mortalite oranının (%74) kolonize olgulardan daha yüksek (%44) olarak gözleendiğini, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (111). Kim ve ark.'larının çalışmasında ise; karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen tüm olgularda mortalite oranının %32.8 olduğu; bu oranın kolonize vakalarda %21.6, enfekte hastalarda ise %60.9 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmiştir (121). Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen tüm olguların mortalite oranı %59.9 iken, bu oran kolonizasyon olarak tanımlanan vakalarda %22, enfeksiyon tespit edilen vakalarda %70.6 olarak saptanmış ve karşılaştırıldığında enfeksiyonun mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı gözlenmiştir ($p<0.001$). Bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Mortalitenin enfekte eden suşun karbapenem direncine göre değiştiği ve dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonlarda mortalitenin daha yüksek olduğu yukarıda tartışılmıştır. Enfeksiyon bölgesine yönelik değerlendirme yapılan çalışmalarda ise; *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında enfeksiyon bölgesinin de mortaliteyi etkileyebileceği ve karbapenem dirençli suş izole edilen olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. *Acinetobacter* spp. ile gelişen alt solunum yolu enfeksiyonlarının mortalite açısından bağımsız risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (122). Bazı çalışmalarda ise *A. baumannii* ile gelişen kan akımı enfeksiyonlarında mortalitenin yüksek olduğu, bu

enfeksiyonlarda suşların karbapenem dirençli olması durumunda mortalitenin önemli düzeyde arttığı bildirilmektedir (217, 235). Dizbay ve ark.'larının çalışmalarında, mortalite oranı *A. baumannii*'ye bağlı pnömonilerde %67.7, kan dolaşımı enfeksiyonlarında %59.6, üriner enfeksiyonlarda %25.5 ve cerrahi alan enfeksiyonlarında ise %16.5 olarak tespit edilmiştir (41). Çalışmamızda, enfeksiyon gelişen olgularda mortalite oranı %70.6 iken, bu oran alt solunum yolu enfeksiyonları için %83.1 olarak saptanmıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında saptanan mortalite oranı diğer alan enfeksiyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer enfeksiyon bölgeleri için mortalite oranları; üriner sistem enfeksiyonlarında %74.2, yara-yumuşak doku enfeksiyonlarında %40, kateter enfeksiyonlarında %62.5, cerrahi alan enfeksiyonlarında %46.4, intraabdominal enfeksiyonlarda %53.8, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında %50 ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında %33.3 olarak tespit edilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonları dışında diğer alan enfeksiyonlarında mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının irdelendiği çalışmamızda, alt solunum yolu enfeksiyonlarında mortalitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun, olgularda hastanede yatış sürelerinin genellikle uzun ve alt solunum yolu enfeksiyonu tanımladığımız vakaların büyük bir kısmının yoğun bakım ünitesinde takip edilen komorbid faktörleri yüksek ve debil hastalar olmasından kaynaklanabileceğini düşünebiliriz.

Acinetobacter baumannii'nin klinik örneklerden izolasyonuna kadar geçen sürenin karbapenem duyarlı ve dirençli suşlarda farklı olduğu, dirençli suşlarda bu sürenin daha uzun olduğu bildirilmektedir (7). Park ve ark.'ları, ileri derecede dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalarda izolasyona kadar median yatış süresinin 18 gün olduğunu, bu sürenin kontrol grubunda saptanan süreye (7 gün) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (6). Sheng ve ark.'larının çalışmalarında, izolasyon öncesi median hastanede yatış süresi karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda 48 gün, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize vakalarda 40 gün, karbapenem duyarlı *A. baumannii* ile enfekte vakalarda 21 gün olarak tespit edilmiş ve karşılaştırma yapıldığında uzamış yatış süresinin karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyon riskini belirgin olarak artırdığı belirtilmiştir (218). Uzamış yatış süresinin dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar yayımlanmıştır. Chan ve ark.'ları çalışmalarında, 30 günden fazla yatışı ileri derecede dirençli *A.baumannii* enfeksiyonları için anlamlı bir risk faktörü olarak

saptadıklarını belirtmişlerdir (224). Diğer yandan, uzamış yatış süresinin kolonizasyon veya enfeksiyonu önemli derecede etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Kim ve ark.'larının karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında risk faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında; izolasyon öncesi ortalama yatış süresi karbapenem dirençli *A. baumannii* izole edilen tüm vakalarda 24.4 gün, kolonize vakalarda 21.1 gün, enfekte vakalarda 30.1 gün olarak tespit edilmiş ve karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (121). Çalışmamızda, etken izolasyonuna kadar ortalama hasta yatış günü 17.3 ± 19.2 gün olarak tespit edilmiştir. Bu süre kolonize vakalarda 16.9 gün, enfekte vakalarda 17.4 gün olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$). Sonuçlarımıza göre, etkenin izolasyon süresi literatürle uyumludur ve hastanemizde, hastaneye yatıştan ortalama iki hafta sonra *A. baumannii* ile kolonizasyon ve/veya enfeksiyon gelişebileceği öngörülebilir.

Olguların hospitalizasyonundan enfeksiyon gelişinceye kadar geçen sürenin bir hafta - bir ay arasında değişebileceği, uzamış yatış süresinin enfeksiyon için risk faktörü olduğu, karbapenem dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonlarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (8, 121, 216, 218, 227). Çalışmamızda, enfeksiyon gelişinceye kadar ortalama yatış süresi 19 ± 19.9 gün olup; bu süre üriner sistem enfeksiyonlarında 19.1 gün, alt solunum yolu enfeksiyonlarında 18.9 gün, kan dolaşımı enfeksiyonlarında 17.3 gün, kateter enfeksiyonlarında 13.2 gün, yara-yumuşak doku enfeksiyonlarında 24.2 gün, intraabdominal enfeksiyonlarda 26.6 gün, cerrahi alan enfeksiyonlarında 21.3 gün ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında 12 gün bulunmuştur. Enfeksiyon gelişinceye kadar geçen yatış süresinin, enfeksiyon alanına göre değişebileceği görülmektedir.

Acinetobacter baumannii kolonizasyon ve/veya enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitelerinde yatış öyküsü olanlarda daha sık olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dizbay ve ark.'larının çalışmalarında, *A. baumannii*'ye bağlı nozokomial enfeksiyon oranı (%73.7) ve imipenem dirençli *A. baumannii* izolasyonunun (%73.7) en sık YBÜ'de yatışı olan olgularda tespit edildiği, imipenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için YBÜ yatış varlığının bağımsız risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (41). YBÜ'de yatış öyküsünün karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sheng ve ark.'larının çalışmalarında, YBÜ'de yatış öyküsü karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda %69.2, kolonize vakalarda %73.3 ve karbapenem duyarlı suşlarla enfekte vakalarda ise %24.7 olarak

saptanmış, karşılaştırma yapıldığında karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda YBÜ’de yatış öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (218). Çalışmamızda YBÜ’de yatış öyküsü olgularımızın %72.7’sinde tespit edilmiştir. Bu oran, kolonize olgularda %60, enfekte olgularda %76.3 olup her iki grup karşılaştırıldığında enfekte vakalarda YBÜ’de yatış varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tespitimizin güncel literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Literatürde yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda *A. baumannii* izolasyonuna kadar geçen sürenin, suşun karbapenem dirençli veya duyarlı olmasına bağlı olarak farklılık gösterebileceği, bu sürenin ortalama iki hafta olduğu görülmektedir. Park ve ark.’ları, izolasyona kadar YBÜ’de median yatış süresini ileri derecede dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalarda 17 gün olarak bildirmişlerdir (6). Kohlenberg ve ark.’ları ise karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının izolasyon süresinin karbapenem duyarlı suşların izolasyon süresinden anlamlı düzeyde farklı olmadığını bildirmişlerdir (7). Farklı çalışmalarda, yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* spp. veya *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlara kadarki yatış süresinin irdelendiği çalışmalarda, bu sürenin enfeksiyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (122, 236). Tüm suşların karbapenem dirençli olduğu çalışmamızda etken izolasyonuna kadar ortalama YBÜ yatış gününün tüm olgular için 14.3 ± 18.7 gün, kolonize vakalarda 12.5 ± 15.1 gün ve enfekte vakalarda 14.7 ± 19.4 gün olduğu; kolonize/enfekte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Hastanemizde, *A. baumannii* izole edilinceye kadar yoğun bakım ünitelerinde yatış süresinin ortalama 14 gün civarında olduğu, kolonizasyon ve enfeksiyon sürelerinin birbirinden çok farklı olmadığı görülmektedir.

Hospitalizasyon öyküsünün enfeksiyon gelişiminde risk oluşturup oluşturmadığı literatürde çok sayıda çalışmada değerlendirilmiş, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sheng ve ark.’larının yaptığı çalışmada, bir yıl içinde hospitalizasyon öyküsü karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda %89, kolonize vakalarda %60 ve karbapenem duyarlı suşlarla enfekte vakalarda ise %53.6 olarak saptanmış, karşılaştırma yapıldığında karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda öncesinde hospitalizasyon öyküsünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (218). Çalışmamızda, son üç ay içinde iki günden fazla hospitalizasyon öyküsü irdelendiğinde; tüm olguların %42.9’unda, kolonize

olguların %60'ında ve enfekte vakaların %46.7'sinde hospitalizasyon öyküsü olduğu saptanmış; kolonize ve enfekte olgular karşılaştırıldığında, kolonize vakalarda hospitalizasyon öyküsünün daha yüksek ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (**p<0.05**). Çalışmamızda ayrıca başka bir merkezde izlenip hastanemize sevk edilen olgular da değerlendirilmiş ve dış merkezden transfer oranının tüm olgular için %22.9, kolonize vakalar için %18, enfekte vakalar için %24.3 olduğu izlenmiştir. Enfekte ve kolonize gruplarda dış merkezden transfer öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Sonuçlarımız literatürle farklılık göstermekte olup hastanede yatış öyküsünün enfeksiyon açısından risk oluşturmadığı söylenebilir.

Acinetobacter spp. edinim ve enfeksiyonları için öncesinde antibiyotik kullanımının önemli risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir (219, 228, 229, 237). Bu konuda yapılan çalışmalarda çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolon kullanımı; imipenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için ise üçüncü/dördüncü kuşak sefalosporin, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı belirgin risk faktörlerinden olarak bildirilmektedir (216, 221, 224, 238, 239).

Karbapenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii*'nin edinim ve enfeksiyonlarında antibiyotik kullanım öyküsünün karşılaştırıldığı çalışmalarda, karbapenem dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımının önemli bir risk oluşturduğu; özellikle üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon ve karbapenem kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (6, 122, 216, 224). Antibiyotik kullanımı öyküsü, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları ile kolonizasyon veya enfeksiyon gelişiminde de önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Antibiyotik kullanım öyküsü, karbapenem dirençli suşlarla enfekte ve kolonize vakalarda da karşılaştırılmış ve antibiyotik kullanımı enfekte vakalarda daha yüksek bulunmuş, özellikle penisilin, karbapenem ve glikopeptit grubu antibiyotik kullanımının anlamlı risk faktörlerinden olduğu rapor edilmiştir (121, 218). Çalışmamızda, enfekte ve kolonize vakalar antibiyotik kullanım oranları açısından karşılaştırıldığında, enfekte vakalarda herhangi bir gruptan antibiyotik kullanım oranı %98.3 olup, bu oranın kolonize olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir (**p<0.05**). Ayrıca, moksifloksasin kullanımının kolonize vakalarımızda daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (**p<0.05**); diğer antibiyotik grupları için ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu yönüyle sonuçlarımız literatürden

farklılık göstermektedir. Bu sonucun muhtemelen; mükerrer, uzun süreli veya çoklu antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Antibiyotik kullanım süresinin enfeksiyon gelişiminde risk faktörü oluşturmadığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Playford ve ark.'ları karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize vakalarda antibiyotik kullanım süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulmadıklarını, antibiyotik kullanım süresinin kolonizasyon veya enfeksiyon gelişiminde önemli bir belirleyici olmadığını rapor etmişlerdir (111). Çalışmamızda, antibiyotik grubuna bakılmaksızın toplam antibiyotik kullanım süreleri enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmediği görülmüştür ($p>0.05$). Ancak Glikopeptit ve özellikle teikoplanin kullanım süresinin kolonize olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun (ort. 22 gün) bulunmuştur ($p<0.05$). Literatürde farklı gruplardan antibiyotik kullanımının, karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu riskini artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Playford ve ark.'ları, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize vakalarda yaptıkları çalışmalarında, beşten fazla farklı gruptan antibiyotik kullanımının enfekte vakalarda daha yüksek olduğunu, farklı sayıda antibiyotik grubu kullanımı arttıkça enfeksiyon riskinin de arttığını ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptadıklarını belirtmişlerdir (111). Çalışmamızda ise birden fazla gruptan antibiyotik kullanımı ile ilgili oranlarımız, enfekte vakalarda (%89.8), kolonize vakalara (%74) göre daha yüksek olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Antibiyotik kullanım öyküsü yönünden çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; öyküde herhangi bir antibiyotik ve birden fazla gruptan antibiyotik kullanımının enfekte vakalarda anlamlı risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu bulgularımız literatürle uyumludur. Çalışmamızda dikkat çekici olarak glikopeptit kullanım süresinin ve moksifloksasin kullanım oranının kolonize olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüş ve literatürde böyle bir bilgiye ulaşamamıştır. Bunun muhtemel nedeni, her iki antibiyotik kullanımının yüksek olması olabilir.

İnvaziv girişimlerin imipenem dirençli *A. baumannii* edinim ve enfeksiyonları için anlamlı risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir. Literatürde karbapenem duyarlı veya dirençli *A. baumannii* izole edilen olgularda invaziv girişimlerin varlığını ve etkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. İzole edilen suşun kolonizan veya enfeksiyon etkeni olup olmadığına bakılmaksızın, yalnızca duyarlı ya da dirençli oluşuna göre ele alındığı ve invaziv girişimlerin direnç üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda;

hemodiyaliz, santral venöz/arter kateteri, üriner kateter, mekanik ventilasyon ve nazogastrik tüp gibi invaziv uygulamaların karbapenem direncini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir (6, 7). İnvaziv girişim öyküsünün, karbapenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii* ile gelişen enfeksiyonlarda irdelendiği çalışmalarda; mekanik ventilasyon, endotrakeal tüp, trakeostomi, üriner kateter, TPN, hemodiyaliz, santral venöz kateter ve nazogastrik sonda gibi işlemlerin imipenem dirençli suşlarla enfeksiyon gelişiminde önemli risk faktörleri oldukları belirtilmiştir (41, 215, 224, 240). Ancak, literatürde az sayıda çalışmada invaziv girişimlerin direnç gelişiminde anlamlı olmadığı bildirilmiştir (122). Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize vakalarda invazif girişimlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; santral venöz kateter, üriner kateter, pulmoner arter kateteri, mekanik ventilasyon, TPN ve kan transfüzyon varlığının enfekte vakalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (111, 218). Aynı gruplarda yapılan farklı bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir (121). Çalışmamızda, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize ve enfekte olgular invaziv girişim varlığı açısından karşılaştırıldığında; enfekte vakalarda nazogastrik sonda varlığı, mekanik ventilatör ve TPN oranları kolonize vakalardan daha yüksek bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (**p<0.05**). Olgular, son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişim açısından değerlendirildiğinde ise enfekte grupta bu oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (**p<0.05**). Sonuçlarımıza göre, nazogastrik sonda, mekanik ventilatör, TPN ve son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişimin enfeksiyon gelişimi için diğer girişimlere göre daha yüksek risk oluşturduğu söylenebilir. Son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişimin etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya ulaşamadık. Bu bulgumuzun dikkate alınması gereken önemli bir veri olduğuna inanıyoruz.

Mekanik ventilatöre bağlı takip süresinin, karbapenem dirençli *A. baumannii* edinim ve enfeksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirten çalışmalar (7) yanında uzamış mekanik ventilasyon süresinin karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için belirgin bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (122). Vitkauskiene ve ark.'larının çalışmalarında, enfeksiyon öncesi ortalama mekanik ventilatöre bağlı takip süresi karbapenem duyarlı *Acinetobacter* spp. ile enfekte olgularda 3.2 gün, dirençli suşlarla enfekte olgularda ise 7 gün olarak saptanmış ve mekanik ventilasyon süresinin karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları için belirgin

bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (122). Çalışmamızda; mekanik ventilatöre bağlı takip süresinin ortalama 12.3 ± 20 gün olduğu, bu ortalamanın kolonize vakalarda 10.6 gün, enfekte vakalarda ise 12.5 gün olarak bulunduğu, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı ortaya konmuştur ($p > 0.05$). Aynı şekilde, trakeostomi uygulanan olgularda ortalama trakeostomi süresinin 39.9 ± 117 gün olduğu, bu ortalamanın kolonize vakalarda 115.8 gün, enfekte vakalarda ise 18.2 gün olduğu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$). Sonuçlarımıza göre mekanik ventilatör süresi ve trakeostomi süresinin enfeksiyon gelişimini etkilemediği söylenebilir.

Karbapenem duyarlı ve dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında cerrahi girişim oranlarının karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda, cerrahi girişimin karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için bağımsız risk faktörü olduğu rapor edilmekle birlikte (240) anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (216). Ülkemizde, Baran ve ark.'larının çalışmalarında acil cerrahi girişim oranları, karbapenem duyarlı ve dirençli suşlarla enfekte vakalarda karşılaştırılmış, acil cerrahi girişim öyküsünün karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için belirgin risk faktörlerinden olduğu tespit edilmiştir (216). Cerrahi girişimin enfeksiyon ve/veya kolonizasyon gelişimi üzerine olan etkilerini araştıran bazı çalışmalarda karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda cerrahi girişim öyküsü anlamlı risk faktörü olarak bildirilmişken (111), bir diğer çalışmada ise cerrahi geçirme oranlarında anlamlı farkın gözlenmediği rapor edilmiştir (121). Çalışmamızda, son 6 ay içinde operasyon öyküsü olgularımızın %45.8'inde mevcut olup, bu oran kolonize vakalarda %52, enfekte vakalarda %44.1 bulunmuş; kolonize ve enfekte olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Operasyon türleri açısından ayrı ayrı değerlendirme yapıldığında, sadece plastik ve rekonstruktif cerrahi girişim oranlarının kolonize vakalarda enfekte olgulara göre daha yüksek ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Tek veya birden çok kez operasyon geçirme öyküsü her iki grupta değerlendirildiğinde ise anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Sonuçlarımıza göre; herhangi bir operasyon öyküsünün veya operasyon sayısının enfeksiyon gelişiminde etkili olmadığı söylenebilir. Plastik ve rekonstruktif cerrahi girişimlerin karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize kalabileceği dikkate alınmalıdır.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* edinim ve enfeksiyonlarında komorbid faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Karbapenem duyarlı ve dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalar komorbid faktörler açısından karşılaştırıldığında; komorbid faktörlerin karbapeneme direnç gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olmadığını bildiren çalışmalar yanında (7), akciğer hastalığı ve nörolojik hastalıkların anlamlı risk faktörü oluşturduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur (6). Karbapenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii* ile enfeksiyon gelişiminin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise; nötropeni ve malignite gibi immüsupresyon durumlarının dirençli suş ile enfekte olgularda daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (41, 221, 241). Aynı hasta gruplarında yapılan bazı çalışmalarda ise komorbid faktörlerin anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (216, 224). Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize vakaları komorbid faktörler açısından karşılaştıran çalışmalarda çoklu travma ve malignite gibi komorbid faktörlerin enfekte vakalarda daha yüksek oranda gözlendiği (111, 121), başka bir çalışmada ise enfekte ve kolonize vakalarda komorbid faktörler açısından anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir (218). Çalışmamızda, komorbid hastalıklar, steroid ve kemoterapi gibi immüsupresif ajanların kullanımı karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte ve kolonize olgularımızda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bu sonuçlara göre, komorbid faktörlerin varlığı ve immünosüpresif ajanların kullanımının, karbapenem dirençli suşlar ile kolonizasyon veya enfeksiyon yönünden farklı bir etkiye sahip olmadığı görülmektedir.

APACHE-II, Charlson komorbidite indeksi, Therapeutic intervention scoring system (TISS), SAPS-II ve SOFA gibi skorlamaların karbapenem dirençli *A. baumannii* edinim ve enfeksiyonlarındaki etkisi çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (6, 7, 121). Karbapenem duyarlı ve dirençli *A. baumannii* izole edilen vakalarda skorlamaların karşılaştırıldığı çalışmalarda; TISS, SAPS-II ve APACHE-II skorlamaları karbapenem dirençli *A. baumannii* ediniminde anlamlı risk faktörü olarak değerlendirilirken, Charlson ve SOFA skorlamalarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (6, 7). Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize ve enfekte olguları karşılaştıran Kim ve ark.'larının çalışmalarında ise enfekte vakalarda yüksek APACHE-II skorunun belirgin risk faktörlerinden olduğu rapor edilmiştir (121). Çalışmamızda; APACHE-II, TISS, SAPS-II, SOFA ve Charlson komorbidite indeksi skorlama ortalamaları enfekte ve kolonize vakalarda karşılaştırıldığında enfekte vakalarda APACHE, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlama ortalamalarının daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Charlson komorbidite indeksi ortalamalarında ise her iki

grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) Sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. APACHE, TISS, SAPS-II ve SOFA altta yatan komorbid durumları ve invaziv girişim oranlarını yansıttığından karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfekte vakalarda anlamlı risk faktörlerinden olması tahmin edilebilir bir sonuçtur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. *Acinetobacter baumannii* edinim ve enfeksiyonlarında yaş önemli bir faktör olarak saptanmadı ($p>0.05$).
2. Olgularımızda kolonizasyon ve enfeksiyonlarda erkek cinsiyet biraz daha yüksek bulunmasına rağmen, cinsiyet anlamlı bir risk faktörü değildi ($p>0.05$).
3. Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile enfeksiyon oranları (%78) kolonizasyon oranına (%22) göre daha yüksek bulundu
4. Karbapenem dirençli *A. baumannii* en sık solunum yolları, idrar ve yara örneklerinden izole edildi.
5. Karbapenem dışı diğer tedavi seçeneği antibiyotiklerden seftazidime, sefepime, ampisilin-sulbaktama, piperasilin-tazobaktama, amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve levofloksasin karşı direnç oldukça yüksek olup bu oranların %85.9 - 99.1 arasında olduğu görüldü. Ancak, kolistin karşı direnç oldukça düşüktü (%0.9).
6. İzolasyon sıklığı sırasıyla; yoğun bakım üniteleri, cerrahi birimler ve dahili birimler şeklinde idi. Yoğun bakım üniteleri arasında Nöroloji-Nöroşirurji YBÜ ilk sırada yer aldı.
7. Sonuçlarımıza göre *A. baumannii* enfeksiyonlarının sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem ve cerrahi alan enfeksiyonları şeklinde geliştiği; yoğun bakım üniteleri ve cerrahi kliniklerdeki enfeksiyon oranlarının da yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).
8. Alt solunum yolu enfeksiyonları ve kateter ilişkili enfeksiyon vakalarının en sık yoğun bakım ünitelerinde yattığı ve karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$). Cerrahi alan enfeksiyonu (%53.6), yara-yumuşak doku enfeksiyonu (%45) ve intraabdominal enfeksiyon (%61.5)

tanımlanan vakaların kliniklere göre dağılımı değerlendirildiğinde ise en sık cerrahi servislerde yatan hastalar oldukları, hasta sayısının diğer kliniklerde tanımlanan hasta sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi (**p<0.05**).

9. Olgularımızda toplam mortalite oranı %59.9 iken, bu oran kolonize olgularda %22, enfeksiyon gelişen olgularda %70.6 olarak saptandı. Enfeksiyonun mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı görüldü (**p<0.001**).
10. Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişen olgularda saptanan mortalite oranı, diğer alan enfeksiyonlarından anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p<0.001**).
11. Enfeksiyon gelişinceye kadar ortalama yatış süresi 19 ± 19.9 gün olup bu sürenin enfeksiyon alanına göre 12- 26.6 gün arasında değiştiği görüldü.
12. Yoğun bakım ünitelerinde yatış öyküsü enfekte olgularda, kolonize olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (**p<0.05**).
13. Etken izolasyonuna kadar ortalama YBÜ yatış süresi 14.3 ± 18.7 gün olup bu süre enfekte ve kolonize olgularda anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p>0.05$).
14. Son üç ay içerisinde iki günden fazla hospitalizasyon öyküsü, kolonize vakalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**p<0.05**). Dış merkezden transfer öyküsü ise her iki grup için benzerdi ($p>0.05$).
15. Herhangi bir grup antibiyotik kullanımı enfekte vakalarda, kolonize olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (**p<0.05**). Çalışmamızda dikkat çeken bulgular glikopeptit kullanımı süresinin ve moksifloksasin kullanım oranının kolonize olgularda anlamlı düzeyde yüksek olması idi (**p<0.05**).
16. İnvaziv girişimlerden nazogastrik sonda, mekanik ventilatör ve TPN uygulamalarının enfekte vakalarda kolonize olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (**p<0.05**). Son 72 saat içerisinde yapılan herhangi bir invaziv girişimin enfeksiyon gelişimini anlamlı düzeyde artırdığı saptandı (**p<0.05**).
17. Mekanik ventilatöre bağlı takip süresinin ortalama 12.3 ± 20 gün olduğu; bu ortalamanın kolonize vakalarda 10.6 gün, enfekte vakalarda ise 12.5 gün olarak bulunduğu ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).
18. Son 6 ay içinde operasyon öyküsü, kolonize ve enfekte olgular arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p>0.05$). Plastik ve rekonstruktif cerrahi girişim oranlarının kolonize vakalarda enfekte olgulara göre anlamlı düzeyde daha

yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Tek veya birden çok kez operasyon geçirme öyküsü her iki grupta anlamlı düzeyde farklı tespit edilmedi ($p>0.05$).

19. Komorbid hastalıklar, steroid ve kemoterapi gibi immünsupresif ajanların kullanımı enfekte ve kolonize olgularımızda benzerdi ($p>0.05$).
20. Enfekte vakalarda APACHE, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlama ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

6.2. Öneriler

1. Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde literatürde tanımlanmış olan risk faktörleri, bizim çalışmamızda da önemli risk faktörleri olarak belirlendi.
2. Literatürde tanımlanan risk faktörleri arasında kurumumuz için öne çıkan ve uygulamalarda dikkate alınması gereken hususlar aşağıda özetlenmiştir.
 - a. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin solunum yolları, idrar ve yara örneklerinden sıklıkla izole edilebileceği, bu alanlarda gelişen enfeksiyonların ampirik tedavisinde bu durumun dikkate alınması,
 - b. Karbapenem dışı diğer tedavi seçeneği antibiyotiklerden seftazidime, sefepime, ampisilin-sulbaktama, piperasilin-tazobaktama, amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve levofloksasin karşı %85.9- 99.1 arasında değişen oranlarda direnç olması, kurumumuza özgü önemli ve ciddi bir sorundur. Ancak, kolistin karşı direnç oldukça düşüktür. Enfeksiyonların yönetiminde mutlaka göz önünde bulundurulması,
 - c. Karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin izolasyon sıklığının sırasıyla yoğun bakım üniteleri, cerrahi birimler ve dahili birimler şeklinde olduğu, bu birimlerin enfeksiyon kontrol önlemleri yönünden değerlendirilmesi gerektiği,
 - d. Enfeksiyon gelişinceye kadar ortalama yatış süresi 19 ± 19.9 gün, ortalama YBÜ yatış süresi 14.3 gün olup bu sürenin enfeksiyon alanına göre 12- 26.6 gün arasında değiştiği göz önüne alındığında, hasta yatış sürelerinin mümkün olduğu kadar kısa tutulmasına dikkat edilmesi, hastalarda bu sürelerde gelişen enfeksiyonlarda etkenin karbapenem dirençli *A. baumannii* olabileceği,
 - e. Evrensel uyarılara uygun olarak antibiyotik kullanımının sınırlandırılması gereksinimi açıktır. Çalışmamızda dikkat çeken bulgular glikopeptid kullanımı

süresinin ve moksifloksasin kullanım oranının kolonize olgularda anlamlı düzeyde yüksek olması idi. Bu iki antibiyotiğin ampirik kullanımına sınırlama getirilmesi gerektiği,

- f. İnvaziv girişimlerden, nazogastrik sonda, mekanik ventilatör ve TPN uygulamalarının endikasyon ve süre açısından düzenli olarak değerlendirilmesi; invaziv girişimlerden sonraki 72 saat içerisinde olguların enfeksiyon yönünden dikkatlice izlenmesi gerektiği,
 - g. Enfekte vakalarda APACHE, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlamalarının yapılarak olguların yakında izlenmesi, bu skorlamaların altta yatan komorbid durumları ve invaziv girişim oranlarını göstermesinden dolayı invaziv girişimlerin endikasyonlarının değerlendirilmesi ve mümkün olduğu kadar azaltılması, altta yatan komorbid durumların mümkünse düzeltilmesi, komorbid durumları ve invaziv girişim oranları yüksek olan hastalarda enfeksiyon gelişiminde karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin gözönünde bulundurulması gerektiği çalışmamızın sonuçlarına dayalı olarak yapılabilecek öneriler arasındadır.
3. Yukarıda özetlenen önerilere uyulması durumunda, Enfeksiyon Kontrol Komitesi çalışmalarının ve toplam hasta yönetimi uygulamalarının optimize olabileceğini öngörebiliriz.

7. ÖZET

Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşları İle Gelişen Hastane Enfeksiyonlarının Epidemiyolojik Özellikleri

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyon riskini artıran faktörleri belirlemek, bu enfeksiyonların azaltılmasına yönelik önlemlerin alınmasına ve kontrol programlarının gelişmesine katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları ile gelişen enfeksiyonlarda tanımlanmış risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi'nde, 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2013 tarihleri arasında servislerde yatmakta olan, karbapenem dirençli *A. baumannii* üreyen tüm vakalarda gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan olgular kolonizasyon ve enfeksiyon olarak iki grupta incelendi ve enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri araştırıldı. Hastaların öyküsünü; mevcut yatışındaki laboratuvar, görüntüleme, izlem ve konsültasyon verilerini; taburcu edilen olguların çalışma süresince hastanemize başvurularını içeren tüm bilgiler hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edilerek standart bilgi edinme formuna kaydedildi. Kolonizasyon/enfeksiyon ayrımı ve spesifik enfeksiyon bölge tanımlamaları CDC hastane enfeksiyonu kriterlerine göre yapıldı. Bakteriyel izolatların identifikasyon ve antibiyotik duyarlılıkları klasik yöntemlere ilaveten otomatize mikrobiyolojik sistem kullanılarak yapıldı.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde literatürde tanımlanmış olan risk faktörleri, bizim çalışmamızda da önemli risk faktörleri olarak belirlendi. Karbapenem dışı diğer tedavi seçeneği antibiyotiklerden seftazidime, sefepime, ampisilin-sulbaktama, piperasilin-tazobaktama, amikasine, gentamisine, siprofloksasine ve levofloksasine karşı %85.9- 99.1 arasında değişen oranlarda direnç olması kurumumuza özgü önemli ve ciddi bir sorun olarak öne çıktı. Enfeksiyon gelişinceye kadar ortalama yatış süresi 19 gün, yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 14.3 gün olup bu sürenin enfeksiyon alanına göre 12- 26.6 gün arasında değiştiği

görüldü. İnvaziv girişimlerden nazogastrik sonda, mekanik ventilatör ve total parenteral nütrisyon uygulamalarının ve son 72 saat içerisinde yapılan invaziv girişimlerin enfekte vakalarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Enfekte vakalarda APACHE, TISS, SAPS-II ve SOFA skorlamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi.

Karbapenem dışı diğer tedavi seçeneği antibiyotiklere karşı direnç oranlarının çok yüksek olması; antibiyotik kullanımının sınırlandırılması ve karbapenem dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının yönetiminde bu oranların dikkate alınması gereğini ortaya koymaktadır. Hasta yatış sürelerinin mümkün olduğu kadar kısa tutulmasına dikkat edilmelidir. Yatıştan sonraki iki-üç hafta civarında ve/veya yoğun bakım ünitelerinde gelişen enfeksiyonlarda etkenin karbapenem dirençli *A. baumannii* olabileceği akılda bulundurulmalıdır. İnvaziv girişimlerden, nazogastrik sonda, mekanik ventilatör ve total parenteral nütrisyon uygulamalarının endikasyon ve süre açısından düzenli olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır. Yukarıda özetlenen önerilere uyulması durumunda, Enfeksiyon Kontrol Komitesi çalışmalarının ve toplam hasta yönetimi uygulamalarının optimize olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem dirençli *A. baumannii*, Enfeksiyon, Kolonizasyon, Risk faktörleri.

8. SUMMARY

Epidemiologic Properties of Healthcare Associated Infections Caused by Carbapenem-resistant *A. baumannii* Isolates

Determination of the risk factors associated with carbapenem-resistant *A. baumannii* infections will contribute to prevention of infections and improvement of control programs in order to decrease the prevalence. The aim of this study is to investigate defined risk factors associated with infections caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates.

This study was carried out in Karadeniz Technical University, Medical Faculty, Farabi Hospital within 1 January 2013 – 31 December 2013. It comprised all patients which were staying at hospital within these periods and had positive culture for carbapenem-resistant *A. baumannii*. The cases which were included in the study, were examined in two groups as colonisation and infection; and risk factors for development of infection were investigated. Discrimination of colonisation/infection and definition of specific infection site are made according to the CDC healthcare associated infection criteria. Information about patient history, present laboratory, imaging, clinical follow-up, consultation and rehospitalization after patient discharge; were obtained from patient files and hospital information system and were registered into designed standard patient information forms. The identification and antibiotic susceptibility tests for bacterial isolates were performed with classical methods and automatized microbiologic system.

The risk factors for colonization and infection associated with carbapenem-resistant *A. baumannii* that are defined in literature; were also determined as significant risk factors in our study. High resistance rates for ceftazidime, cefepime, ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin and levofloxacin as treatment options other than carbapenems; which were variable between %85.9-99.1; appeared to be important and serious issue for our hospital. It was seen that the mean hospitalization period before infection was 19 days for all cases; 14.3 days for intensive care unit patients. The mean hospitalization period was variable between 12-26.6 days depending on the infection sites. The rates of invasive procedures such as nasogastric tube, mechanical

ventilator and total parenteral nutrition; and the invasive procedures that had been performed within the last 72 hours were significantly higher in infected cases. It was also observed that the scoring systems of APACHE, TISS, SAPS-II and SOFA were significantly higher in infected cases.

Very high resistance rates of *A. baumannii* isolates for the treatment options other than carbapenems, prove the importance of restricting excessive usage of antibiotics and considering this rates for the treatment plan of carbapenem-resistant *A. baumannii* infections. The hospitalization periods should be as short as possible. It should be considered that infections that have emerged two-three weeks after hospitalization and/or during follow up in intensive care unit will possibly be caused by carbapenem-resistant *A. baumannii*. And also indication and duration of invasive procedures such as nasogastric tube, mechanical ventilator and total parenteral nutrition should be examined regularly. If these above recommendations are followed, the program of Infection Control Committee and total patient management will be optimized.

Key Words: Carbapenem-resistant *A. baumannii*, Infection, Colonisation, Risk Factors.

9. KAYNAKLAR

1. Bergogne-Berezin E, Towner KJ (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 9 (2):148-65.
2. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ (2010). Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg 24 (1): 28-33.
3. Antonio CS, Neves PR, Medeiros M, Elsa M, Mamizuka EM (2011). High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the *blaOXA-143* gene in Brazilian hospitals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55 (3): 1322-1323.
4. Kuşçu F, Yılmaz G, Ünlü B, Doğan Tomul Z, Mutay Suttur B, Kaya H (2013). Hastane kökenli infeksiyon etkeni Gram-negatif basillerin yıllar içinde değişen direnç durumlarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg 27: 15.
5. Fishbain J. and Peleg AY (2010). Treatment of *Acinetobacter* infections. Reviews of Anti-infective Agents CID 51: 79-84.
6. Park YS, Lee H, Lee KS, Hwang SS, Cho YK, Kim HY, Uh Y, Chin BS, Han SH, Jeong SH, Lee K, Kim JM (2010). Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases - a multicentre study. International Journal of Antimicrobial Agents 36: 430-435.
7. Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins PG, Sohr D, Piening BC, Grahl CD, Halle E, Rüdén H, Seifert H (2009). Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. Journal of Medical Microbiology 58: 1499-1507.
8. Vaze ND, Emery CL, Hamilton RJ, Brooks AD, Joshi SG (2013). Patient demographics and characteristics of infection with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a teaching hospital from the United States. Advances in Infectious Diseases 3: 10-16.
9. Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network (2014). Surveillance definitions for specific types of infections, Surveillance Definitions 17: 1-24.
10. Aşçıoğlu S (2007). Hastane enfeksiyonları. Türk Hij Den Biyol Derg 64 (1) Epidemiyoloji Raporu 1: 1-2.

11. Hastane Enfeksiyonları Bilimsel Danışma Kurulu, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (2011). Sağlıkta dönüşüm programı hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, Türkiye deneyimi, Eylül 2004 – Aralık 2010: 14-17.
12. World Health Organization (2002). Prevention of hospital-acquired infections, a practical guide 12: 1.
13. Ertek M (2008): Hastane enfeksiyonları Türkiye verileri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hastane Enfeksiyonları Korunma ve Kontrol 60: 9-14.
14. T.C. Sayıştay Başkanlığı (2007). Performans denetim raporu, hastane enfeksiyonları ile mücadele: 35.
15. Inweregbu K, Dave J, Pittard A (2005). Nosocomial infections. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 5 (1): 14.
16. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD (2012). *Acinetobacter baumannii*, an emerging opportunistic pathogen. Virulence 3 (3): 243–250.
17. Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (2009). Manual of Clinical Microbiology. Klinik mikrobiyoloji. 9th ed. Çeviren: Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti., Ankara, 771-772.
18. Wendt C, Dietze B, Dietz E, RüDen H (1997). Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. Journal Of Clinical Microbiology 35 (6): 1394–1397.
19. Goel VK, Kapil A (2001). Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. BMC Microbiology: 1-16.
20. Kaplan N, Rosenberg E, Jann B, Jann K (1985). Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus* BD4. Eur J Biochem 152: 453-458.
21. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, Actis LA (2003). Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. Microbiology 149: 3473-3484.
22. Aktaş F (2004). Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Gram-negatif Bakteri Enfeksiyonları (Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D). Ankara, 199-201.
23. Houang ETS, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, Cheng AFB (2001). Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. Journal Of Clinical Microbiology 39 (1): 228-34.
24. Ash RJ, Mauck B, Morgan M (2002). Antibiotic Resistance of Gram-negative Bacteria in Rivers, United States. Emerg Infect Dis 8 (7): 713-6.

25. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, Hospenthal DR, Holcomb JB, Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, Hospenthal DR, Holcomb JB, Wolf SE (2006). Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg* 203 (4): 546-50.
26. Bernards AT, Harinck HIJ, Dijkshoorn L, van der Reijden TJK, van den Broek PJ (2004). Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25 (11): 1002-4.
27. Getchell-White SI, Donowitz LG, Gröschel DH (1989). The inanimate environment of an intensive care unit as a potential source of nosocomial bacteria: evidence for long survival of *Acinetobacter calcoaceticus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 10 (9): 402-7.
28. Towner KJ (1997). Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. Proceedings of a symposium held on 4-5 November 1996 at Eilat, Israel. *J Med Microbiol* 46 (9): 721-46.
29. National Healthcare Safety Network Team; Participating National Healthcare Safety Network Facilities (2008). NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29 (11): 996-1011.
30. Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, Pizano L, Namias N, Kett DH, Poirel L (2013). Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 41 (12): 2733.
31. Fournier PE, Richet H (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 42 (5): 692.
32. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, Richet H (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 129 (3): 182.
33. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J (2000). Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 31 (1): 101.
34. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, Garcia-Curiel A, Jiménez-Jiménez FJ (2005). *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 31 (5): 649.
35. Mittal N, Nair D, Gupta N, Rawat D, Kabra S, Kumar S, Prakash SK, Sharma VK (2003). Outbreak of *Acinetobacter* spp. septicemia in a neonatal ICU. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 34 (2): 365.

36. Huang YC, Su LH, Wu TL, Leu HS, Hsieh WS, Chang TM, Lin TY (2002). Outbreak of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a neonatal intensive care unit: clinical implications and genotyping analysis. *Pediatr Infect Dis J* 21 (12): 1105.
37. Villegas MV, Hartstein AI (2003). *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 24 (4): 284.
38. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, Actis LA, Freeman J, Rourke JW Jr, Stibolt TB, Tolmasky ME, Ellis GR, Crosa JH (1988). Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med* 85 (5): 624.
39. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, Kim D, Rosenbaum P, Ciesla N, Srinivasan A, Ross T, Carroll K, Perl TM (2004). An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*. 292 (24): 3006.
40. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME (2010). Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock* 33 (6): 590.
41. Dizbay M, Tunçcan OG, Sezer BE, Hizel K (2010). Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 42 (10): 741.
42. Metan G, Sarigüzel F, Sümerkan B (2009). Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med* 20 (5): 540.
43. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL (2006). Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 129 (1): 102.
44. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H (2002). Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 40 (2): 685.
45. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT (2001). Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 120 (4): 1072.
46. Davis JS, McMillan M, Swaminathan A, Kelly JA, Piera KE, Baird RW, Currie BJ, Anstey NM (2014). A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter* pneumonia: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest* 146 (4): 1038.
47. Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM (1992). Community-acquired *Acinetobacter* pneumonia in the Northern Territory of Australia. *Clin Infect Dis* 14 (1): 83.
48. Centers for Disease Control and Prevention (2004). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53 (45): 1063.

49. Scott P, Deye G, Srinivasan A, Murray C, Moran K, Hulten E, Fishbain J, Craft D, Riddell S, Lindler L, Mancuso J, Milstrey E, Bautista CT, Patel J, Ewell A, Hamilton T, Gaddy C, Tenney M, Christopher G, Petersen K, Endy T, Petruccelli B (2007). An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis*. 44 (12): 1577.
50. Lindberg RB, Wetzler TF, Marshall JD, Newton A, Strawitz JG, Howard JM (1955). The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement; a study of the Korean battle casualty. *Ann Surg* 141 (3): 369.
51. Murray CK, Yun HC, Griffith ME, Hospenthal DR, Tong MJ (2006). *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clin Infect Dis* 43 (3): 383.
52. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenthal DR, Jorgensen JH (2007). Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (1): 376.
53. Öncül O, Keskin Ö, Acar HV, Küçükardalı Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Özkan S, Emekdaş G, Çavuşlu Ş, Us MH, Pahsa A, Gökben M (2002). Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect* 51 (1): 47.
54. Munoz-Price LS, Weinstein RA (2008). *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 358 (12): 1271.
55. Biberoglu K (2004). Nozokomiyal Pnömoni.(Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D). Ankara, 253.
56. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, Garcia-Curiel A, Jiménez-Jiménez FJ (2005). *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 31 (5): 649.
57. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C (1996). Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 23 (3): 538.
58. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C (1993). Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94 (3): 281.
59. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendía JL, Bernabeu-Wittell M, Gallego-Lara SL, Madrazo-Osuna J (2003). Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 36 (9): 1111.

60. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, Cosgrove SE, Anderson A, Carnell J, Jernigan DB, Kleinbaum DG, Perl TM, Standiford HC, Srinivasan A (2007). Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 13 (1): 97.
61. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J (2003). Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 31 (10): 2478.
62. Ong CW, Lye DC, Khoo KL, Chua GS, Yeoh SF, Leo YS, Tambyah PA, Chua AC (2009). Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. *Respirology*. 14 (8):1200.
63. Dökmetaş İ (2004). Toplum kökenli infeksiyonlarda Gram-negatif bakterilerin rolü ve epidemiyolojisi. (Ed: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D). Ankara, 155.
64. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL (2006). Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 129 (1): 102.
65. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H (2002). Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 40 (2): 685.
66. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT (2001). Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001; 120 (4): 1072.
67. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 41 (6): 848.
68. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H (2000). Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 31 (3): 690.
69. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 8 (11): 687.
70. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendía JL, Ortiz C, Cobacho AR (1996). Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 22(6): 1026.
71. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, Liu CY (2005): Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect.* 38 (2): 127.

72. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S (2013). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention. 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34 (1): 1-14.
73. Seifert H, Strate A, Pulverer G (1995). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*, clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)* 74 (6): 340.
74. García-Garmendía JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, Gili-Miner M (2001). Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 33 (7): 939.
75. Gómez J, Simarro E, Baños V, Requena L, Ruiz J, García F, Canteras M, Valdés M (1999). Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18 (5): 358.
76. Tilley PA, Roberts FJ: Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings (1994). *Clin Infect Dis* 18(6): 896.
77. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, Finkelstein R (2007). Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28 (3): 93.
78. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, Fung CP (2012). Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis* 55 (2): 209.
79. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI (1992). Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clin Infect Dis* 14 (5): 1145.
80. Rizos I, Tsiodras S, Papathanasiou S, Rigopoulos A, Barbetseas J, Stefanadis C (2007). Prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter* spp: a rare case and literature review. *Am J Med Sci* 333 (3): 197.
81. Malik AS (1995). *Acinetobacter* endocarditis in children: a case report and review of the literature. *Infection*. 23 (5): 306.
82. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L (2006). Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 59 (1): 126.
83. Chen SF, Chang WN, Lu CH, Chuang YC, Tsai HH, Tsai NW, Chang HW, Lee PY, Chien CC, Huang CR (2005). Adult *Acinetobacter* meningitis and its comparison with *non-Acinetobacter* gram-negative bacterial meningitis. *Acta Neurol Taiwan*. 14 (3): 131.

84. Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF (2003). Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents* 21 (1): 58.
85. Rodríguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Cartón JA, Pérez F, Blanco A, Arribas JM (2001). Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp* 201 (9): 497.
86. Chen HP, Lai CH, Chan YJ, Chen TL, Liu CY, Fung CP, Liu CY (2005). Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis* 37 (9): 669.
87. Siegman-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J (1993). Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clin Infect Dis* 17 (5): 843.
88. Kelkar R, Gordon SM, Giri N, Rao K, Ramakrishnan G, Saikia T, Nair CN, Kurkure PA, Pai SK, Jarvis WR (1989). Epidemic iatrogenic *Acinetobacter spp.* meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect* 14 (3): 233.
89. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK (2006). Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 58 (5): 1078.
90. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC (2000). Community-acquired *Acinetobacter* meningitis in adults. *Infection*, 28 (6): 395.
91. Gusten WM, Hansen EA, Cunha BA (2002). *Acinetobacter baumannii* pseudomeningitis. *Heart Lung* 31 (1): 76.
92. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 11 (8): 1218.
93. Chiang WC, Su CP, Hsu CY, Chen SY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR (2003). Community-acquired bacteremic cellulitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Formos Med Assoc* 102 (9): 650.
94. Bachmeyer C, Landgraf N, Cordier F, Lemaitre P, Blum L (2005). *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 30 (3): 256.
95. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN (2002). Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents* 20 (1): 10.
96. Corrigan KM, Harmis NY, Willcox MD (2001). Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea*. 20 (5): 463.
97. Wang AG, Wu CC, Liu JH (1998). Bacterial corneal ulcer: a multivariate study. *Ophthalmologica* 212 (2): 126.

98. Miller J (2005). *Acinetobacter* as a causative agent in preseptal cellulitis. *Optometry*. 76 (3): 176.
99. Bert F, Lambert-Zechovsky N (1996). Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15 (7): 533.
100. Pneumatikos I, Konstantonis D, Tsagaris I, Theodorou V, Vretzakis G, Danielides V, Bouros D (2006). Prevention of nosocomial maxillary sinusitis in the ICU: the effects of topically applied alpha-adrenergic agonists and corticosteroids. *Intensive Care Med* 32 (4): 532.
101. Dandecha P, Sangthawan P (2002). Peritonitis in acute peritoneal dialysis in a university hospital. *J Med Assoc Thai*. 85 (4): 477.
102. Galvao C, Swartz R, Rocher L, Reynolds J, Starmann B, Wilson D (1989). *Acinetobacter* peritonitis during chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 14(2): 101.
103. Valdez JM, Asperilla MO, Smego RA Jr (1991). *Acinetobacter* peritonitis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *South Med J* 84 (5): 607.
104. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP (2006). Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (9): 2941. 104
105. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18 (3): 268-81.
106. Rhomberg PR, Jones RN (2007). Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component; 2005. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57 (2): 207.
107. Tatman-Otkun M, Gürcan S, Özer B, Shokrylanbaran N (2004). Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations *New Microbiol*. 27 (1): 21.
108. Çiftci İH, Aşık G (2011). *Acinetobacter baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları. *Ankem Derg* 25 (3): 196-207.
109. Goic-Barisic I, Tonkic M (2009). The review of carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Med Croatica* 63 (4): 285-96.
110. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, Legakis NJ, Tsakris A (2006). Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 57 (3): 557.

111. Playford EG, Craig JC, Iredell JR (2007). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 65 (3): 204.
112. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J (2000). Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 31 (1): 101.
113. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW (2006). Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27 (7): 759.
114. Rhomberg PR, Jones RN (2009). Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 65 (4): 414.
115. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF (2010). 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist* 16 (3): 209-15. 115
116. Linden PK, Paterson DL (2006): Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 43 (2): 89.
117. Horton J, Pankey GA (1982). Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. *Med Clin North Am* 66 (1): 135.
118. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ (2006): Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 55 (1): 49.
119. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Yung SI, Park KH, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH (2007). High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 60 (5): 1163-7.
120. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, Manno D, Spanu T, Cambieri A, Antonelli M, Sanguinetti M, Fadda G, Cauda R (2008). Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *J Antimicrob Chemother.* 62 (5): 1130.
121. Y. J. Kim, S. I. Kim, Y. R. Kim, KW Hong, Wie SH, Park YJ, Jeong H, Kang MW (2012). Carbapenem- Resistant *Acinetobacter baumannii*: Diversity of Resistant Mechanisms and Risk Factors for Infection. *Epidemiology and Infection* 140 (1): 137-145.
122. Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene K, Rimdeika R, Sakalauskas R (2013). Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis* 45 (3): 213-8.

123. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, Kawai K (2014). Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 20 (5): 416-23.
124. Paterson DL (2006): The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter species*. *Clin Infect Dis* 43 (2): 43.
125. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, Luh KT (2002). Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 8 (8): 827.
126. Merkier AK, Centrón D (2006). bla(OXA-51)-type beta-lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*. *Int J antimicrob Agents*. 28 (2): 110-3.
127. Brown S, Amyes S (2006). OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother* 57 (1): 1-3.
128. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL (2006). Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol* 44 (8): 2974-6.
129. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gaçar G, Torol S, Karadenizli A, Kolaylı F, Eroğlu C (2006). High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother* 58 (3): 537-42.
130. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L (2010). Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 54 (8): 3484-8.
131. Héritier C, Poirel L, Nordmann P (2006). Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 12 (2): 123-30.
132. Mak JK, Kim MJ, Pham J, Tapsall J, White PA (2009). Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 63 (1): 47-54.
133. Segal H, Garny S, Elisha BG (2005). Is IS(ABA-1) customized for *Acinetobacter*? *FEMS Microbiol Lett* 243 (2): 425-9.
134. Amyes SGB, Young HK. Mechanisms of antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. genetic of resistance. In: Bergogne-Bérézin E, Joly Guillou ML, Towner KJ, eds. *Acinetobacter*, Microbiology, Epidemiology, Infections, Management. 1996: 185-223.

135. Huang ZM, Mao PH, Chen Y, Wu L, Wu J (2004). Study on the molecular epidemiology of SHV type beta-lactamase-encoding genes of multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 25 (5): 425-7.
136. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, Verdeil X, Pascal A, Desenclos JC, Nordmann P (2006). VEB-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing, France. *Emerg Infect Dis* 12 (8): 1214-22.
137. Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y (2004). Nosocomial transmission of CTX-M-2 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J Clin Microbiol*. 42 (9): 3978-84.
138. Vahaboglu H, Öztürk R, Aygün G, Coşkuncan F, Yaman A, Kaygusuz A, Leblebicioğlu H, Balık İ, Aydın K, Otkun M (1997). Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 41 (10): 2265-9.
139. Poirel L, Nordmann P (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 12 (9): 826-36.
140. Poirel L, Nordmann P (2006). Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (4): 1442-8.
141. Walther-Rasmussen, Hoiby N (2006). OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 57 (3): 373-83.
142. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton CF, Ward ME, Brown S, Amyes SGB, Livermore DM (2006). Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 27 (4): 351-3.
143. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG (1993). ARI-1: Beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2 (2): 81-7.
144. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM (2001). Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27 molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (2): 583-8.
145. Da Silva GJ, Quinteira S, Bértolo E, Sousa JC, Gallego L, Duarte A, Peixe L (2004). Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula. *J Antimicrob Chemother* 54 (1): 255-8.
146. Poirel L, Marqué S, Héritier C, Segonds C, Chabanon G, Nordmann P (2005). OXA-58, a novel class D {beta}-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (1): 202-8.

147. Hérítier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P (2005). Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (8): 3198-202.
148. Merkier AK, Catalano M, Ramírez MS, Quiroga R, Orman B, Ratier L, Famiglietti A, Vay C, Martino AD, Kaufman S, Centrón D (2008). Polyclonal spread of bla_{OXA-23} and bla_{OXA-58} in *Acinetobacter baumannii* isolates from Argentina. *J Infect Dev Ctries* 2 (3): 235-40.
149. Clark RB (1996). Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein. *J Antimicrob Chemother* 38 (2): 245-51.
150. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A, Velasco D, Moure R, Villanueva R, Martí'nez-Beltra'n J, Germa'n B (2005). Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (12): 5172-5.
151. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM (2002). Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol* 40 (12): 4776-8.
152. Siroy A, Molle V, Lemaître-Guillier C, Vallenet D, Pestel-Caron M, Cozzone AJ, Jouenne T, Dé E (2005). Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 49 (12): 4876-83.
153. Dupont M, Pagès JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C (2005). Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *J Proteome Res* 4 (6): 2386-90.
154. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W (1991). Imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is due to altered penicillin-binding proteins. *Chemotherapy* 37 (6): 405-12.
155. Bonomo RA, Szabo D (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 43: 49-56.
156. Gordon NC, Wareham DW (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 35 (3): 219-26.
157. Shi WF, Jiang JP, Mi ZH (2005). Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*. *Chin Med J* 118 (2): 141-5.
158. Nemeč A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L (2004). Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol* 53 (12): 1233-40.

159. Seward RJ, Lambert T, Towner KJ (1998). Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp. *J Med Microbiol* 47 (5): 455-62.
160. Lee JK, Lee YS, Park YK, Kim BS (2005). Mutations in the *gyrA* and *parC* genes in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Korea. *Microbiol Immunol* 49 (7): 647-53.
161. Magnet S, Courvalin P, Lambert T (2001). Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (12): 3375-80.
162. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jimenez de Anta T (1997). Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 39 (6): 757-62.
163. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Marcos A, Jimenez de Anta T (1995). Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 39 (5): 1201-3.
164. Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M, Woodfort N, Nemec A, Dijkshoorn L, Swings J (2005). Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. *Res Microbiol* 156 (3): 348-55
165. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J (2003). Partial characterization of a transposon containing the *tet(A)* determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 52 (3): 477-80.
166. Thapa B, Tribuddharat C, Rugdeekha S, Techachaiwiwat W, Srifuengfung S, Dhiraputra C (2009). Rifampin resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. *Nepal Med Coll J* 11 (4): 232-7.
167. Towner JK (2008). Molecular basis of antibiotic resistance in *Acinetobacter*. *Acinetobacter Molecular Biology*, (Ed: Gerischer). Norfolk, UK, 321-43
168. Peleg AY, Adams J, Paterson DL (2007). Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (6): 2065.
169. Poole K (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 10 (1): 12-26.
170. Magnet S, Courvalin P, Lambert T (2001). Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 45 (12): 3375-80.
171. Chau SL, Chu YW, Houang ET (2004). Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in *Acinetobacter* genomic DNA group 3. *Antimicrob Agents Chemother* 48 (10): 4054-5.

172. Agodi A, Zarrilli R, Barchitta M, Anzaldi A, Di Popolo A, Mattaliano A, Ghiraldi E, Travali S (2006). Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clin Microbiol Infect* 12 (3): 241-7.
173. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171 (4): 388.
174. Kanafani AZ, Kanj SS (2014). *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. Uptodate [online]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention?source=search_result&search=ACINETOACTER&selectedTitle=1~60#H1, [Accessed 6 November 2014].
175. Fishbain J, Peleg AY (2010). Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 51 (1): 79-84.
176. Jellison TK, Mckinnon PS, Rybak MJ (2001). Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 21 (2): 142.
177. Núñez ML, Martínez-Toldos MC, Bru M, Simarro E, Segovia M, Ruiz J (1998). Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis* 30 (4): 421.
178. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D (2005). Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis* 41 (5): 758.
179. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF (1999). Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 28 (5): 1008.
180. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC (2012). What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 54 (5): 670-80.
181. Falagas ME, Kasiakou SK (2006). Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 10 (1): 27.
182. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE (1970). Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 72 (6): 857.
183. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, Towner KJ, Livermore DM, Woodford N (2002). Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 49 (3): 479.

184. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat SV, Paterson DL (2007). *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 59 (1): 128.
185. Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H (2006). Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Antimicrob Chemother* 58 (5): 1099.
186. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME (2008). Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 62 (1): 45.
187. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y (2007). High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 59 (4): 772.
188. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E (2008). Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 46 (4): 567.
189. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR (2013). Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32 (9): 1211.
190. FDA Drug Safety Communication (2012). *Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections* [online]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> [Accessed 5 January 2015].
191. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C (2012). Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 54 (12): 1699.
192. Ritchie DJ, Garavaglia-Wilson A (2014). A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant acinetobacter infections. *Clin Infect Dis* 59 (6): 374-80.
193. Chan JD, Graves JA, Dellit TH (2010). Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 25 (6): 343-8.
194. Goff DA, Bauer KA, Mangino JE (2014). Bad Bugs Need Old Drugs: A Stewardship Program's Evaluation of Minocycline for Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Clin Infect Dis* 59 (6): 381-7.
195. Castanheira M, Mendes RE, Jones RN (2014). Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minocycline and other treatment options. *Clin Infect Dis* 59 (6): 367-73.

196. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N (2012). Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 67 (7): 1607
197. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, Belabbes H, Benbachir M (2006). Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 53 (4): 274.
198. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH (2005). Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 41 (5): 754.
199. Pereira GH, Muller PR, Levin AS (2007). Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58 (2): 235.
200. Lim SK, Lee SO, Choi SH, Choi JP, Kim SH, Jeong JY, Choi SH, Woo JH, Kim YS (2011). The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci* 26 (3): 325.
201. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, Raad I (2004). Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25 (8): 646.
202. Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL (2009). Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis* 9 (4): 245.
203. Jiménez-Mejías ME, Pichardo-Guerrero C, Márquez-Rivas FJ, Martín-Lozano D, Prados T, Pachón J (2002). Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21 (3): 212.
204. Benifla M, Zucker G, Cohen A, Alkan M (2004). Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother* 54 (1): 290.
205. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK (2006). Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 58 (5): 1078.
206. Al Shirawi N, Memish ZA, Cherfan A, Al Shimemeri A (2006). Post-neurosurgical meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with intrathecal colistin: case report and review of the literature. *J Chemother* 18 (5): 554.
207. Katragkou A, Roilides E (2005). Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 43 (9): 4916.

208. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A (1999). Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 28 (4): 916.
209. Rodríguez Guardado A, Maradona JA, Asensi V, Cartón JA, Pérez F, Blanco A, Arribas JM (2001). Postsurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: study of 22 cases and review of the literature. *Rev Clin Esp* 201 (9): 497.
210. Hughes PJ, Batuman V (2014). Clinical Classification Systems for Acute Kidney Injury. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1925597-overview#a30> [Accessed 1 March 2015].
211. Kidney Disease Improving Outcomes (2012). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology* 3 (1): 19.
212. Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ (2004). Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Klinik Yaklaşım. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri* 38: 9-11.
213. Clinical and Laboratory Standards Institute (2013). [online]. Available from: <http://clsi.org/> [Accessed 2013].
214. Villar M, Cano, ME, Gato E, BS, Garnacho-Montero J, Cisneros JM, Alegria CR, Cuenca FF, Martinez LM, Vila J, Pascual A, Tomas M, Bou G, Baño JR (2014). Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection. *Medicine* 93 (5): 204-210.
215. Maragakis LL, Perl TM (2008). *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 46: 1254-63.
216. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akıncı E, Balaban N, Çevik MA (2008). Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 12: 16-21.
217. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, Ryu SY, Heo ST, Jung DS, Rhee JY, Shin SY, Ko KS, Peck KR, Lee N (2007). Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 59: 525-30.
218. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, Lau YJ, Wang LS, Liu KS, Tsai TY, Lin SY, Hsu MS, Hsu LY, Chang SC (2010). A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (9): 764-769.
219. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J (1997). Risk Factors for Infection by *Acinetobacter baumannii* in Intubated Patients with Nosocomial Pneumonia. *Chest* 112 (4): 1050-1054.

220. Wong TH, Tan BH, Ling ML, Song C (2002). Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit: clinical risk factors and prognosis. *Burns* 28 (4): 349-357.
221. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Kim TH, Chung JW, Woo JH, Ryu J, Kim YS (2004). Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 224-8.
222. Katragkou A, Kotsiou M, Antachopoulos C, Benos A, Sofianou D, Tamiolaki M, Roilides E (2006). Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Intensive Care Med* 32: 1384-1391.
223. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H (2010). *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: Increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microbial Drug Resistance* 16 (3): 209-215.
224. Chan MC, Chiu SK, Hsueh PR, Wang NC, Wang CC, Fang CT (2014). Risk factors for healthcare-associated extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study. *PLoS One* 9 (1): 1-7.
225. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases*. 11 (1): 22-29.
226. Jeannot K, Diancourt L, Vaux S, Thouverez M, Ribeiro A, Coignard B, Courvalin P, Brisse S (2014). Molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in France. *PLOS ONE* DOI 10 1371: 3-4.
227. Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Bazet C, Gerez J, Larran˜aga E (2007). Prospective study of risk factors for ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter* species. *Journal of Critical Care* 22 (1): 18-26.
228. Martı́nez-Pellús A, Ruiz GómeZ J, Jaime Sánchez F, Simarro Córdoba E, Fernández Lozano JA (2002). Incidence of colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an endemic setting (ICU), analysis of risk factors by means of a surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20 (5): 194-199.
229. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J (2000). Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 30: 454-60.
230. Dizbay M, Altuncekic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D (2008). Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 32: 29-32.
231. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, Millar M (2008). Blood stream infection due to *Acinetobacter spp*: epidemiology, risk factors and impact of multidrug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 607-12.

232. Huang ST, Chiang MC, Kuo SC, Lee YT, Chiang TH, Yang SP, TY, Chen TL, Fung CP (2012). Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 45: 356 -362.
233. Aydemir H, Çelebi G, Pişkin N, Öztoprak N, Keskin AS, Aktaş E, Sümbüloğlu V, Akduman D (2011). Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis* 65: 66-71.
234. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, Vrettou C, Paniara O, Giamerellou H, Roussos C (2010). Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* 38: 173-80.
235. Park SY, Choo JW, Kwon SH, Yu SN, Lee EJ, Kim TH, Choo EJ, Jeon MH (2013). Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother* 45: 325-330.
236. Prates CG, Martins AF, Superti SV, Lopes FS, Ramos F, Cantarelli VV, Zavascki AP (2011). Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol Infect* 139: 411-8.
237. Yang S, Yoon HJ, Ki MR (2011). Risk factors for mortality in *Acinetobacter bacteremia*. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 15 (5): 501- 502.
238. Carbonne A, Naas T, Blanckaert K, Couzigou C, Cattoen C, Chagnon JL, Nordmann P, Astagneau P (2005). Investigation of a nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting. *J Hosp Infect* 60: 14-8.
239. Ye JJ, Huang CT, Shie SS, Huang PY, Su LH, Chiu CH, Leu HS, Chiang PC (2010). Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for appearance of imipenem resistant strains on patients formerly with susceptible strains. *PLoS One* 5 (4): 1-6.
240. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Fernandez-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, Martí'nez-Martí'nez L, Bou G, Pacho'n J. (2005). Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 11: 874-9.
241. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D, Molina F, Villanueva R, Cisneros JM, Bou G (2005). Hospital outbreak caused by a carbapenem resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 11: 540-6.

10. EKLER

EK-1. Spesifik Enfeksiyon Tipleri için CDC/NHSNN 2014 Kriterleri

Üriner Sistem İlişkili Enfeksiyon

3 grupta incelenir:

1. Semptomatik üriner sistem ilişkili enfeksiyon,
2. Asemptomatik bakteremik üriner sistem ilişkili enfeksiyon,
3. Üriner sistemin diğer enfeksiyonları (böbrek, üreter, mesane, üretra, perinefrik veya retroperitoneal alanı çevreleyen dokular).

Semptomatik Üriner Sistem İlişkili Enfeksiyon

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastada iki gün süreyle üriner kateter olması ve o sırada kateter varlığı; şu semptom ve bulgulardan en az birinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), suprapubik hassasiyet, kostovertebral ağrı veya hassasiyet; ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması;
 - Lökosit esteraz veya nitrit için pozitif dipstik testi,
 - Piyüri (santrifüj edilmiş idrar örneğinde ≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrar örneğinde ≥ 5 lökosit/ mm^3 görülmesi),
 - Santrifüj edilmemiş idrar örneğinin Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^3$ ve $< 10^5$ koloni üreme,

veya hastada iki gün süreyle üriner kateter olması ve aynı gün veya bir gün önce kateterin çıkarılmış olması; ve hastada şu semptom ve bulgulardan en az birinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), idrara sıkışma, pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet, kostovertebral ağrı veya hassasiyet; ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:

- Lökosit esteraz veya nitrit için pozitif dipstik testi,
 - Piyüri (santrifüj edilmiş idrar örneğinde ≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrar örneğinde ≥ 5 lökosit/ mm^3 görülmesi),
 - Santrifüj edilmemiş idrar örneğinin Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^3$ ve $< 10^5$ koloni üreme.
- b. Hastada iki günden fazla süreyle, aynı gün veya bir gün önce üriner kateter bulunmaması; ve hastada şu semptom ve bulgulardan en az birinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, ≤ 65 yaş hastada), idrara sıkışma, pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet veya kostovertebral ağrı veya hassasiyet; ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:
 - Lökosit esteraz veya nitrit için pozitif dipstik testi,
 - Piyüri (santrifüj edilmemiş idrar örneğinde ≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrar örneğinde ≥ 5 lökosit/ mm^3 görülmesi),
 - Santrifüj edilmemiş idrar örneğinin Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^3$ ve $< 10^5$ koloni üreme.
 - c. İki günden fazla süreyle üriner kateteri olan veya üriner kateteri olmayan bir yaşından küçük bir hastada şu semptom ve bulguların en az birinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, dizüri, letarji veya kusma; ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^5$ koloni üreme,

- d. İki günden fazla süreyle üriner kateteri olan veya üriner kateteri olmayan bir yaşından küçük bir hastada şu semptom ve bulguların en az birinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$ rektal), hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$ rektal), apne, bradikardi, dizüri, letarji veya kusma; ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:
- Lökosit esteraz veya nitrit için pozitif dipstik testi,
 - Piyüri (santrifüj edilmiş idrar örneğinde ≥ 10 lökosit/ mm^3 veya santrifüj edilmemiş idrar örneğinde ≥ 5 lökosit/ mm^3 görülmesi),
 - Santrifüj edilmemiş idrar örneğinin Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^3$ ve $< 10^5$ koloni üreme.

Asemptomatik Bakteremik Üriner Sistem İlişkili Enfeksiyon

İki günden fazla süreyle üriner kateteri olan veya üriner kateteri olmayan hastada semptom ve bulguların olmaması ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), idrara sıkışma, pollaküri, dizüri, suprapubik hassasiyet, kostovertebral ağrı veya hassasiyet) veya bir yaşından küçük hastalarda ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$ rektal), apne, bradikardi, dizüri, letarji veya kusma olmaması; ve idrar kültüründe iki türden fazla olmayan $\geq 10^5$ koloni üropatojen üremesi; ve en az bir tanesinin idrar kültür üremesi ile aynı olacak şekilde kan kültüründe üreme veya eğer idrar kültüründe üreyen mikroorganizma cilt florası üyesi ise ayrı ayrı alınmış kan kültürlerinde aynı patojenin en az iki kez üremesi.

Üriner Sistemin Diğer Enfeksiyonları (Böbrek, Üreter, Mesane, Üretra, Perinefrik veya Retroperitoneal Alanı Çevreleyen Dokular)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastanın tutulan bölgelerindeki idrar dışındaki sıvı veya dokularından mikroorganizma izole edilmesi,
- b. Hastada direk fizik muayene ile, cerrahi operasyon sırasında veya histopatolojik tetkiklerle apse veya diğer enfeksiyon bulgularının tespit edilmesi,
- c. Hastada şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin bulunması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), tutulan bölgede lokalize ağrı veya hassasiyet; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Tutulan bölgeden pürülan akıntı gelmesi,
 - Şüphelenilen enfeksiyon bölgesi ile uyumlu olarak kan kültüründe üreme olması,
 - Enfeksiyonun radyolojik tetkiklerle tespit edilmesi (örneğin, anormal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya sintigrafi bulguları).
- d. Bir yaşından küçük bir hastada şu semptom ve bulguların en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($> 36^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, letarji veya kusma; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Tutulan bölgeden pürülan akıntı gelmesi,
 - Şüphelenilen enfeksiyon bölgesi ile uyumlu olarak kan kültüründe üreme olması,
 - Enfeksiyonun radyolojik tetkiklerle tespit edilmesi (örneğin; anormal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya sintigrafi bulguları).

Cerrahi Alan Enfeksiyonu

3 grupta incelenir:

1. Yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu
2. Derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu
3. Organ-boşluk cerrahi alan enfeksiyon

Yüzeysel-insizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

Enfeksiyonun operasyondan sonra 30 gün içinde gelişmiş olması ve sadece cilt ve cilt altı dokuyu tutmuş olması; ve hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- a. Yüzeysel insizyondan pürülan akıntı,

- b. Yüzeysel insizyondan aseptik bir yöntemle alınmış olan doku veya sıvıdan mikroorganizma izole edilmesi,
- c. Yüzeysel insizyonun takip eden hekim veya cerrah tarafından planlanmış bir şekilde açılması ve alınan kültürde üreme olması; veya kültür alınmamış olması ve hastada şu bulgu ve semptomlardan en az birinin olması: ağrı veya hassasiyet, lokalize şişlik, kızarıklık, ısı artışı (kültürün negatif olması durumunda bu kriter karşılanmaz),
- d. Cerrah veya takip eden hekim tarafınca yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu tanısı konması.

İki tip yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu vardır:

1. Primer yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Bir veya daha fazla insizyon ile opere edilmiş hastanın primer sütür bölgesinde gelişen yüzeysel-cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin; koroner arter by-pass operasyonu yapılan bir hastada göğüs insizyon bölgesinde enfeksiyon gelişmesi).
2. Sekonder yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Birden fazla insizyon ile opere edilmiş hastanın sekonder insizyon bölgesinde gelişen yüzeysel-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin; koroner arter by-pass operasyonu yapılan bir hastada greft alınan donör bölgesinde enfeksiyon gelişmesi).

Derin-İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

Enfeksiyonun operasyondan sonra 30 veya 90 gün içinde gelişmiş olması (bkz. Tablo 1 ve 2); ve insizyonun altındaki derin yumuşak dokuları (kas ve fasya tabakaları gibi) tutmuş olması; ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:

- a. Derin insizyondan pürülan akıntı,
- b. Derin insizyon hattının spontan olarak veya takip eden hekim veya cerrah tarafınca kasıtlı olarak açılması ve alınan kültürün pozitif olması; veya kültür alınmamış olması ve hastada şu semptom ve bulguların en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), lokalize ağrı veya hassasiyet (kültür negatifse bu kriter karşılanmaz),
- c. Derin insizyonu tutan apse veya diğer enfeksiyon bulgularının direk gözlem, invaziv girişim sırasında veya histopatolojik veya radyolojik inceleme ile tespit edilmesi.

İki tip derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu vardır:

1. Primer derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Bir veya daha fazla insizyon ile opere edilmiş hastanın primer sütür bölgesinde gelişen derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin koroner arter by-pass operasyonu yapılan bir hastada göğüs insizyon bölgesinde enfeksiyon gelişmesi).
2. Sekonder derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Birden fazla insizyon ile opere edilmiş hastanın sekonder insizyon bölgesinde gelişen derin-insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin koroner arter by-pass operasyonu yapılan bir hastada greft alınan donör bölgesinde enfeksiyon gelişmesi).

Tablo 1. Organ/boşluk cerrahi veya derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları için 30 gün süreyans yapılan cerrahi prosedürler

• Abdominal aort anevrizma onarımı	• Karotis endarterektomi
• Diyaliz için şant takılması	• Boyun cerrahisi
• Torasik cerrahi	• Tiroid veya paratiroid cerrahisi
• Eksploratif laparotomi	• Gastrik cerrahi
• Safra kesesi cerrahisi	• Koledok, karaciğer veya pankreatik cerrahi
• Dalak cerrahisi	• İnce barsak cerrahisi
• Kolon cerrahisi	• Apendiks cerrahisi
• Rektal cerrahi	• Laminektomi
• Ekstremitte ampütasyonu	• Böbrek cerrahisi
• Prostat cerrahisi	• Sezaryen
• Over cerrahisi	• Abdominal histerektomi
• Vajinal histerektomi	• Karaciğer transplantasyonu
• Böbrek transplantasyonu	• Kalp transplantasyonu

Tablo 2. Organ/boşluk cerrahi veya derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları için 90 gün süreyans yapılan cerrahi prosedürler

• Meme cerrahisi	• Kardiyak cerrahi
• Hem göğüs hem donör bölge insizyonunu içeren koroner arter bypass operasyonu	• Sadece göğüs insizyonu ile koroner arter bypass operasyonu
• Kardiyak pil operasyonu	• Periferik vasküler bypass cerrahisi
• Kraniyotomi	• Ventriküler şant operasyonu
• Spinal füzyon	• Vertebral refüzyon
• Fraktürlerin açık redüksiyonu	• Herni onarımı
• Kalça protez operasyonu	• Diz protez operasyonu

Organ-boşluk Cerrahi Alan Enfeksiyonu

Vücutta operasyon sırasında açılan veya manipüle edilen herhangi bir organ/boşluğun, cilt insizyonu, fasya ve kas tabakaları hariç olmak üzere, tutulmasıdır. Organ-boşluk cerrahi alan enfeksiyonu şu kriterleri karşılamalıdır:

Enfeksiyonun operasyondan sonraki 30 veya 90 gün içinde gelişmesi (bkz. Tablo 1 ve 2); ve vücutta operasyon sırasında açılan veya manipüle edilen herhangi bir bölgeyi cilt insizyonu, fasya ve kas tabakaları haricinde tutması; ve hastada aşağıdaki bulgulardan en az biri olması:

- Organ/boşluğa yerleşmiş drenaj kateterinden pürülan akıntı gelmesi,
- Organ/boşluktan aseptik olarak elde edilmiş doku veya vücut sıvısı kültüründen organizma izole edilmesi,
- Direk gözlem, invaziv girişim sırasında veya histopatolojik/radyolojik tetkiklerle organ/boşluğu tutan apse veya diğer enfeksiyon bulgularının tespit edilmesi ve tablo 3.'de verilen spesifik organ/boşluk enfeksiyon kriterlerinin en az birinin karşılanması.

Tablo 3. Spesifik organ/boşluk enfeksiyon bölgeleri

• Beyin absesi veya dura enfeksiyonu gibi intrakraniyal enfeksiyonlar	• Endokardit
• Menenjit veya ventrikülit	• Solunum sisteminin diğer enfeksiyonları
• Osteomyelit	• Meme absesi veya mastit
• Diskit	• İntraabdominal enfeksiyonlar
• Menenjit olmaksızın spinal abse	• Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
• Periprotetik eklem enfeksiyonları	• Hepatit
• Eklem veya bursa enfeksiyonu	• Erkek veya kadın genital organlarının diğer enfeksiyonları
• Üst solunum yolları enfeksiyonları	• Üriner sistemin diğer enfeksiyonları
• Otit, mastoidit	• Endometrit
• Sinüzit	• Vajinal kaf enfeksiyonları
• Oral kavite enfeksiyonları	• Mediastinit
• Konjunktivit hariç göz enfeksiyonları	• Arteriyal veya venöz enfeksiyonlar
• Myokardit veya perikardit	

Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Laboratuvar Olarak Doğrulanmış Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

- Bir veya daha fazla kan kültüründen patojen izole edilmesi; ve kan kültüründe üreyen organizmanın başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaması,
- Hastada aşağıdaki semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), titreme veya hipotansiyon; ve pozitif laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyon ile ilgisinin olmaması; ve genel cilt kontaminantlarının (örneğin difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., koagulaz negatif stafilokok, viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. vb.) ayrı ayrı alınmış iki veya daha fazla kan kültüründen izole edilmesi,
- Bir yaşından küçük hastaların şu semptom ve bulgulardan en az birine sahip olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$, rektal), apne veya bradikardi; ve pozitif laboratuvar sonuçlarının başka bir bölgedeki enfeksiyon ile ilgisi olmaması; ve genel cilt kontaminantlarının (örneğin difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., koagulaz negatif stafilokok, viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. vb.) ayrı ayrı alınmış iki veya daha fazla kan kültüründen izole edilmesi.

Mukozal Bariyer Hasarı İlişkili Laboratuvar Olarak Doğrulanmış Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

- Herhangi bir yaş aralığındaki hastada laboratuvar olarak doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu kriterlerinde birincisinin karşılanması ve aşağıdaki intestinal organizmaların en az bir kan kültüründe başka bir organizma olmaksızın üremesi: *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. veya *Enterobacteriaceae*; ve hastada aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Hastanın bir yıl içinde allojenik kemik iliği transplant alıcısı olması ve aynı hospitalizasyon sırasında pozitif kan kültürü ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Derece III veya IV gastrointestinal graft versus host hastalığı olması,
 - Yirmidört saatte bir litreden fazla diyare olması ve diyare başlangıcından itibaren yedi gün içerisinde kan kültürü pozitifliği.

2. Nötropenik olan, yani yedi gün içerisinde en az iki ayrı günde mutlak nötrofil sayısının veya total beyaz küre seviyesinin 500 hücre/mm^3 'ten az olan hastada kan kültürü pozitifliği.
- b. Herhangi bir yaş aralığındaki hastada laboratuvar olarak doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu kriterlerinden ikincisinin karşılanması ve kan kültüründe başka bir organizma olmaksızın sadece viridans streptokok üremesi ve hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması:
 1. Hastanın bir yıl içinde allojenik kemik iliği transplant alıcısı olması ve aynı hospitalizasyon sırasında pozitif kan kültürü ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Derece III veya IV gastrointestinal graft versus host hastalığı olması,
 - Yirmidört saatte bir litreden fazla diyare olması ve diyare başlangıcından itibaren yedi gün içerisinde kan kültürü pozitifliği.
 2. Nötropenik olan, yani yedi gün içerisinde en az iki ayrı günde mutlak nötrofil sayısının veya total beyaz küre seviyesinin 500 hücre/mm^3 'ten az olan hastada kan kültürü pozitifliği.
- c. Bir yaşından küçük hastada laboratuvar olarak doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu kriterlerinden üçüncüsünün karşılanması ve kan kültüründe başka bir organizma olmaksızın sadece viridans streptokok üremesi; ve hastada aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması:
 1. Hastanın bir yıl içinde allojenik kemik iliği transplant alıcısı olması ve aynı hospitalizasyon sırasında pozitif kan kültürü ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Derece III veya IV gastrointestinal graft versus host hastalığı olması,
 - Yirmidört saatte bir litreden fazla diyare olması ve diyare başlangıcından itibaren yedi gün içerisinde kan kültürü pozitifliği.
 2. Nötropenik olan, yani yedi gün içerisinde en az iki ayrı günde mutlak nötrofil sayısının veya total beyaz küre seviyesinin 500 hücre/mm^3 'ten az olan hastada kan kültürü pozitifliği.

Pnömoni

Pnömoninin 3 tipi vardır:

1. Klinik olarak tanımlanmış pnömoni
2. Spesifik laboratuvar bulguları ile birlikte pnömoni
3. İmmünkompromize hastalarda pnömoni

Klinik Olarak Tanımlanmış Pnömoni

Semptom ve Bulgular

- a. Herhangi bir hastada aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:
 - $> 38^{\circ}\text{C}$ ateş olması
 - Lökopeni ($\text{BK} < 4\,000/\text{mm}^3$) veya lökositoz ($\text{BK} \geq 12\,000/\text{mm}^3$)
 - ≥ 70 yaş erişkinlerde başka bir sebebi olmaksızın bilinç değişikliği ve aşağıdakilerden en az ikisinin olması:
 - o Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuvar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,
 - o Yeni ortaya çıkan veya artış gösteren öksürük, dispne veya takipne,
 - o Fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesleri,
 - o Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış).
- b. ≤ 1 yaş çocuklarda: Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış); ve aşağıdakilerden en az üçünün olması:
 - Vücut ısısında değişkenlik,
 - Lökopeni ($\text{BK} < 4\,000/\text{mm}^3$), lökositoz ($\text{BK} \geq 15\,000/\text{mm}^3$) veya periferik yaymada sola kayma ($\geq \%10$ band formu),
 - Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuvar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,

- Apne, takipne, hırıltılı solunum, burun kanatlarının açılıp kapanması veya göğüs duvarında retraksiyon,
- Fizik muayenede vizing, ral, ronküs,
- Öksürük,
- Bradikardi (< 100 atım/dk) veya taşikardi (> 170 atım/dk).
- c. > 1 yaş - ≤ 12 yaş çocuklarda aşağıdakilerden en az üçünün olması:
 - Ateş (> 38.4°C) veya hipotermi (< 36.5°C) olması,
 - Lökopeni (BK < 4 000/mm³) veya lökositoz (BK ≥ 15 000/mm³),
 - Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,
 - Fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesleri,
 - Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış).

Radyolojik Bulgular

İki veya daha fazla çekilmiş direk akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Yeni veya progresif ve persistan infiltrat,
- Konsolidasyon,
- Kavitasyon,
- ≤ 1 yaş süt çocuklarında pnömatosel.

Not: Altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olmayanlarda (ör: respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi) bir akciğer grafisi yeterlidir.

Spesifik Laboratuvar Bulguları İle Birlikte Pnömoni / Sık Rastlanan Bakteriye veya Filamentöz Fungal Patojenler

Semptom ve Bulgular

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:

- > 38°C ateş olması,
- Lökopeni (BK < 4 000/mm³) veya lökositoz (BK ≥ 12 000/mm³),
- ≥ 70 yaş erişkinlerde başka bir sebebi olmaksızın bilinç değişikliği ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,
 - Yeni ortaya çıkan veya artış gösteren öksürük, dispne veya takipne,
 - Fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesleri,
 - Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış).

Laboratuvar Bulguları

Aşağıdakilerden en az birinin tespit edilmesi:

- Başka bir enfeksiyon bölgesiyle ilişkisi olmaksızın kan kültüründe üreme olması,
- Plevral sıvı kültüründe üreme olması,
- Alt solunum yolları örneğinden minimal olarak kontamine kantitatif kültür pozitifliği (bronkoalveolar lavaj veya korunmuş bronş fırçalama ile),
- Bronkoalveolar lavajda direk mikroskopik incelemede tespit edilen hücrelerin %5'inden fazlasında intraselüler bakteri,
- Histopatolojik incelemede aşağıdaki pnömoni kanıtlarından en az birinin olması:
 - Bronşiol ve alveollarda yoğun PNL (polimorf nüveli lökosit) içeren apse formasyonu veya konsolidasyon foküsü,

- Akciğer parenkiminin pozitif kantitatif kültürü,
- Akciğer parenkiminin fungal hifa veya psödohifalar ile invazyon kanıtı.

Radyolojik Bulgular

Peşpeşe çekilen iki veya daha fazla çekilen akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Yeni, progresif veya persistan infiltrat,
- Konsolidasyon,
- Kavitasyon,
- Bir yaşından küçük süt çocuklarında pnömosel.

Not: Altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olmayanlarda (ör: respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi) bir akciğer grafisi yeterlidir.

Spesifik Laboratuvar Bulguları İle Birlikte Pnömoni / Virüs, *Lejyonella* veya Diğer Etkenler

Semptom ve Bulgular

Aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:

- $> 38^{\circ}\text{C}$ ateş olması,
- Lökopeni ($\text{BK} < 4\ 000/\text{mm}^3$) veya lökositoz ($\text{BK} \geq 12\ 000/\text{mm}^3$),
- ≥ 70 yaş erişkinlerde başka bir sebebi olmaksızın bilinç değişikliği ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,
 - Yeni ortaya çıkan veya artış gösteren öksürük, dispne veya takipne,
 - Fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesleri,
 - Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış).

Laboratuvar Bulguları

Aşağıdakilerden en az birinin tespit edilmesi:

- Solunum yolu sekresyonlarında *Chlamydia* spp. veya virüs için kültür pozitifliği,
- Solunum yolu sekresyonlarında viral antijen veya antikor pozitifliği,
- Herhangi bir patojen için (örneğin *Influenza* virus veya *Chlamydia* spp.) iki kez çalışılan antikor titrelerinin dört kat yükselmesi,
- *Chlamydia* veya *Mycoplasma* spp. için PCR pozitifliği,
- *Chlamydia* spp. için pozitif micro-IF testi,
- Solunum yolu sekresyon veya dokularında *Legionella* spp. için kültür pozitifliği veya micro-IF ile tespit,
- RIA veya EIA ile idrarda *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijenlerinin tespiti,
- Akut ve konvelesan dönemde indirek İFA ile çalışılan *Legionella pneumophila* serogrup 1 antikor titresinde dört kat artış.

Radyolojik Bulgular

Peşpeşe çekilen iki veya daha fazla çekilen akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Yeni veya progresif veya persistan infiltrat,
- Konsolidasyon,
- Kavitasyon,
- 1 yaşından küçük süt çocuklarında pnömosel.

Not: Altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olmayanlarda (ör: respiratuar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi) bir akciğer grafisi yeterlidir.

İmmünkompromize Hastalarda Pnömoni

Semptom ve Bulgular

İmmünkompromize hastada aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:

- $> 38^{\circ}\text{C}$ ateş olması,
- ≥ 70 yaş erişkinlerde başka bir sebebi olmaksızın bilinç değişikliği,
- Yeni ortaya çıkan pürülan balgam, balgamın karakterinde değişiklik, respiratuvar sekresyonlarda artış veya aspirasyon ihtiyacında artış,
- Yeni ortaya çıkan veya artış gösteren öksürük, dispne veya takipne,
- Fizik muayenede ral veya bronşiyal solunum sesleri,
- Gaz değişiminde bozulma (oksijen saturasyonunda düşme, oksijen ihtiyacında artış veya ventilatör ihtiyacında artış),
- Hemoptizi,
- Plöritik göğüs ağrısı.

Laboratuvar Bulguları

Aşağıdakilerden en az birinin tespit edilmesi:

- *Candida* spp. için hem kanda hem balgamda kültür pozitifliği,
- Minimal olarak kontamine olmuş alt solunum yolları örneğinde mantar veya *Pneumocystis carinii* tespiti (direk mikroskopik inceleme veya pozitif mantar kültürü ile) ve spesifik enfeksiyon bulguları altında belirtilmiş laboratuvar bulgularından en az birinin bulunması.

Radyolojik Bulgular

Peşpeşe çekilen iki veya daha fazla çekilen akciğer grafisinde aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Yeni veya progresif veya persistan infiltrat,
- Konsolidasyon,
- Kavitasyon,
- 1 yaşından küçük süt çocuklarında pnömosel.

Not: Altta yatan akciğer veya kalp hastalığı olmayanlarda (ör: respiratuvar distress sendromu, bronkopulmoner displazi, akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi) bir akciğer grafisi yeterlidir.

Pnömoni Dışındaki Alt Solunum Yolları Enfeksiyonları (Pnömoni Bulguları Olmaksızın Bronşit, Trakeobronşit, Bronşiolit, Trakeit)

Trakeobronşiyal İnfeksiyonlar

Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır:

- a. Hastada klinik veya radyolojik olarak pnömoni bulgusu olmaması; ve hastada şu semptom ve bulgulardan en az ikisi olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), öksürük, yeni veya artış gösteren balgam, ronküs, vizing; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 1. Derin trakeal aspirat veya bronkoskopi ile alınmış örnekte kültür pozitifliği,
 2. Solunum yolu sekresyonlarında pozitif laboratuvar testi.
- b. ≤ 1 yaş çocuklarda klinik veya radyolojik olarak pnömoni bulgusu olmaması; ve şu semptom ve bulgulardan en az ikisi olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), öksürük, yeni veya artış gösteren balgam, ronküs, vizing, solunum sıkıntısı, apne, bradikardi; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 1. Derin trakeal aspirat veya bronkoskopi ile alınmış örnekte kültür pozitifliği,
 2. Solunum yolu sekresyonlarında pozitif laboratuvar testi,
 3. Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış.

Alt Solunum Yollarının Diğer Enfeksiyonları

Aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır:

- Akciğer dokusunun veya plevral sıvının direk mikroskopik incelemesinde bakterinin görülmesi veya kültür pozitifliği,
- İnvaziv girişimler veya histopatolojik inceleme ile akciğer apsesi veya ampiyem tanısı konması,
- Akciğerin radyolojik incelemesinde apse tespit edilmesi.

Ventilatör İlişkili Olay

Dört gruba ayrılır:

1. Ventilatöre bağlı durum,
2. Enfeksiyon ilişkili ventilatöre bağlı komplikasyon,
3. Olası ventilatör ilişkili pnömoni,
4. Muhtemel ventilatör ilişkili pnömoni.

Ventilatöre Bağlı Durum

Hastanın bazal olarak stabil periyotta olması veya ventilatör ihtiyacında azalma göstermesi (yani iki gün süreyle stabil seyretmesi veya günlük minimum FiO₂ veya PEEP düzeyinde azalma olarak tanımlanır, bazal periyot, günlük minimum FiO₂ veya PEEP düzeyinde artışın başladığı günden hemen iki gün öncesidir); ve hasta stabil veya ventilatör ihtiyacında azalma periyodundan sonra hastada aşağıdaki oksijenizasyonda bozulma kriterlerinden en az birinin olması:

- a. Günlük minimum FiO₂ düzeyinde ≥ 0.2 artışın yapılması ve bu durumun iki gün sürmesi,
- b. Günlük minimum PEEP düzeyinde ≥ 3 cmH₂O artışın yapılması ve bu durumun iki gün sürmesi.

Not: Günlük minimum FiO₂ veya PEEP düzeyi, en düşük FiO₂ veya PEEP düzeyinin en az bir saat süreyle devam etmesi olarak tanımlanır.

Enfeksiyon İlişkili Ventilatöre Bağlı Komplikasyon

Hastada yukarıda bahsedilen ventilatör ilişkili durum kriterlerinin karşılanması ve mekanik ventilasyonun üçüncü gününde veya ikinci günü içerisinde oksijenizasyon bozulmadan önce veya sonra aşağıdaki kriterlerin her ikisinin de olması:

- a. Vücut sıcaklığının $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$ ve beyaz küre düzeyinin $\geq 12\ 000$ hücre/mm³ veya $< 4\ 000$ hücre/mm³ olması,
- b. Yeni bir antibiyotik başlanmış olması ve bu antibiyotiğe dört gün süreyle devam edilmesi.

Olası Ventilatör İlişkili Pnömoni

Hastada yukarıda bahsedilen ventilatör ilişkili durum ve enfeksiyon ilişkili ventilatöre bağlı komplikasyon kriterlerinin karşılanması; ve mekanik ventilasyonun üçüncü gününde veya ikinci günü içerisinde oksijenizasyon bozulmadan önce veya sonra aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- a. Pürülan solunum sekresyonları (bir veya daha fazla örnek alınımında): Akciğer, bronşlar veya trakeadan alınan sekresyonlardan yapılan direk mikroskopide düşük büyütmede her alanda ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 skuamoz epitel hücresi, eğer laboratuvar sonuçları semikantitatif ise yukarıdaki kantitatif seviyelerin karşılanması,
- b. Pozitif balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, akciğer dokusu veya korunmuş fırçalama örneği kültürü (kalitatif, kantitatif veya semikantitatif); eğer üreme normal solunum yolu veya oral flora elemanı, *Candida* spp., koagulaz negatif stafilokok veya *Enterococcus* spp. ise bu kriter karşılanmaz.

Muhtemel Ventilatör İlişkili Pnömoni

Hastada yukarıda bahsedilen ventilatör ilişkili durum ve enfeksiyon ilişkili ventilatöre bağlı komplikasyon kriterlerin karşılanması; ve mekanik ventilasyonun üçüncü. gününde veya ikinci günü içerisinde oksijenizasyon bozulmadan önce veya sonra aşağıdaki kriterlerin en az birinin olması:

- a. Pürülan solunum sekresyonları (bir veya daha fazla örnek alınımında): Akciğer, bronşlar veya trakeadan alınan sekresyonlardan yapılan direk mikroskobide düşük büyütmede her alanda ≥ 25 nötrofil ve ≤ 10 skuamoz epitel hücresi, eğer laboratuvar sonuçları semikantitatif ise yukarıdaki kantitatif seviyelerin karşılanması ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin olması:
- Pozitif endotrakeal aspirat kültürü; $\geq 10^5$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç,
 - Pozitif bronkoalveolar lavaj kültürü; $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç,
 - Pozitif akciğer dokusu kültürü; $\geq 10^4$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç,
 - Pozitif korunmuş fırçalama örneği kültürü; $\geq 10^3$ cfu/ml veya eşdeğer semikantitatif sonuç.

Not: Eğer üreme normal solunum yolu veya oral flora elemanı, *Candida* spp., koagulaz negatif stafilokok veya *Enterococcus* spp. ise bu kriter karşılanmaz.

- b. Aşağıdakilerden en az birinin olması (pürülan respiratuvar sekresyon olmasa da):
- Pozitif plevral sıvı kültürü (kültür torasentez sırasında veya göğüs tüpünün ilk kez takılması sırasında alınmış olmalı; kalıcı göğüs tüpünden alınmamış olmalı),
 - Pozitif akciğer histopatolojisi,
 - *Legionella* spp. için pozitif diagnostik test,
 - Solunum sekresyonlarından *İnfluenza virus*, *Respiratory syncytial virus*, *Adenovirus*, *Parainfluenza virus*, *Rhinovirus*, *Human metapneumovirus* veya *Coronavirus* için pozitif tanısal test.

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

Dört grupta incelenir:

1. Osteomyelit
2. Disk aralığı enfeksiyonu
3. Eklem veya bursa enfeksiyonu
4. Periprotetik eklem enfeksiyonu

Osteomyelit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Kemik dokusundan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. İnvaziv girişim sırasında direk muayene ile veya histopatolojik gözlem ile osteomyelit tanısı konması,
- c. Hastada şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), kemik enfeksiyonundan şüphe edilen alanda lokalize şişlik, hassasiyet, ısı artışı veya akıntı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Kanda pozitif laboratuvar testi (ör; *Haemophilus influenzae* veya *Streptococcus pneumoniae* için antijen testleri),
 - Görüntüleme yöntemi ile enfeksiyon tespit edilmesi (ör; direk grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi).

Disk Aralığı Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır:

- a. İnvaziv girişim ile vertebral disk aralığından alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. İnvaziv girişim sırasında direk muayene ile veya histopatolojik gözlem ile vertebral disk aralığı enfeksiyonu tanısı konması,
- c. Hastada ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) veya tutulan disk aralığı bölgesinde ağrı olması, ve görüntüleme yöntemi ile enfeksiyon tespit edilmesi (ör; direk grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi),
- d. Hastada ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) veya tutulan disk aralığı bölgesinde ağrı olması, ve kan veya idrarda pozitif laboratuvar testi (ör; *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* veya grup B streptokok için antijen testleri).

Eklem veya Bursa Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Eklem aralığından veya sinovyal biyopsi ile alınan materyalden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- İnvaziv girişim sırasında direk muayene ile veya histopatolojik gözlem ile eklem veya bursa enfeksiyonu tanısı konması,
- Hastada başka bir sebep olmaksızın şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: eklemde ağrı, şişlik, hassasiyet, ısı artışı, effüzyon veya hareket kısıtlılığı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Eklem sıvısının Gram incelemesinde mikroorganizma ve lökosit görülmesi,
 - Kan kültürü veya kan, idrar veya eklem sıvısından yapılan uygun antijen testi pozitifliği,
 - Eklem sıvısının hücre dağılımının ve biyokimyasal tetkiklerinin enfeksiyonla uyumlu olması ve bu değişikliklerin altta yatan romatolojik hastalıklarla açıklanamaması,
 - Görüntüleme yöntemleri ile eklem veya bursa enfeksiyonu tanısı konması (ör; direk grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi).

Periprostetik Eklem Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- İkisi de aynı mikroorganizma olmak koşulu ile iki periprostetik doku veya sıvı kültür pozitifliği,
- Eklem ile bağlantılı sinüs traktı,
- Şu minör kriterlerin en az üçünün olması:
 - Artmış C-reaktif protein düzeyi (CRP; > 100 mg/dl) veya ESH (eritrosit sedimentasyon hızı; > 30 mm/sa),
 - Sinovyal sıvıda artmış BK sayısı (> 10 000 hücre/µl) veya lökosit esteraz testi pozitifliği,
 - Sinovyal sıvıda artmış PNL yüzdesi (> %90),
 - Periprostetik dokunun histopatolojik incelemesi ile enfeksiyon tanısı konması,
 - Tek periprostetik doku veya sıvı kültür pozitifliği.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Üç grupta incelenir:

- İntrakraniyal enfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural enfeksiyon, ensefalit)
- Menenjit veya ventrikülit
- Menenjit olmaksızın spinal abse

İntrakraniyal Enfeksiyon (Beyin Absesi, Subdural veya Epidural Enfeksiyon, Ensefalit)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Beyin dokusundan veya duradan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- İnvaziv girişim sırasında direk muayene ile veya histopatolojik gözlem ile apse veya intrakraniyal enfeksiyon tanısı konması,
- Hastada şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: baş ağrısı, sersemlik hissi, ateş (> 38°C), lokalize nörolojik bulgular, bilinç düzeyinde değişiklik veya konfüzyon; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - İnvaziv girişim veya otopsi sırasında iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan beyin veya apse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma tespit edilmesi,
 - Kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi,
 - Görüntüleme yöntemi ile enfeksiyon tespit edilmesi (ör; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi veya arteriogram ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi),
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış;

ve eğer tanı antemortem ise hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

- d. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, lokalize nörolojik bulgular veya bilinç düzeyinde değişiklik; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- İnvaziv girişim veya otopsi sırasında iğne aspirasyonu veya biyopsi ile alınan beyin veya apse dokusunun mikroskopik incelemesinde mikroorganizma tespit edilmesi,
 - Kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi,
 - Görüntüleme yöntemi ile enfeksiyon tespit edilmesi (ör; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi veya arteriogram ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi),
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış;

ve eğer tanı antemortem ise hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

Menenjit veya Ventrikülit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastanın beyin-omirilik sıvısı (BOS) kültüründe mikroorganizma üremesi,
- b. Hastada şu semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), baş ağrısı, ense sertliği, meninks irritasyon bulguları, kraniyal sinir tutulum bulguları ve irritabilite; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - BOS'ta artmış BK sayısı, artmış protein ve azalmış glukoz düzeyi,
 - BOS'un Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - BOS, kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi,
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış;

ve eğer tanı antemortem ise hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

- c. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, ense sertliği, meninks irritasyon bulguları, kraniyal sinir tutulum bulguları ve irritabilite; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - BOS'ta artmış BK sayısı, artmış protein ve azalmış glukoz düzeyi,
 - BOS'un Gram incelemesinde mikroorganizma görülmesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - BOS, kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi,
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış;

ve eğer tanı antemortem ise, hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

Menenjit Olmaksızın Spinal Abse

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Spinal epidural veya subdural aralığın apsesinden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. İnvaziv girişim veya otopsi sırasında spinal epidural veya subdural aralıkta apse tespit edilmesi, veya histopatolojik inceleme ile apse tanısı konması,
- c. Hastada şu semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), sırt veya bel ağrısı, fokal hassasiyet, radikülit, paraparezi veya parapleji; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Görüntüleme yöntemi ile spinal apse tespit edilmesi (ör; myelografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya sintigrafi ile anlamlı anormal bulgular gözlenmesi);

ve eğer tanı antemortem ise, hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları

Üç grupta incelenir:

1. Myokardit/perikardit

2. Endokardit
3. Mediastinit
4. Arteriyal veya venöz enfeksiyon

Myokardit/perikardit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. İnvaziv girişim ile alınan perikardiyal doku veya sıvıdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), göğüs ağrısı, pulsus paradoksus veya artmış kalp büyüklüğü; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Myokardit veya perikardit ile uyumlu anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları,
 - Kandan yapılan pozitif laboratuvar testi (ör; *H. influenzae* veya *S. pneumoniae* için antijen testleri),
 - Kalbin histolojik incelemesi ile myokardit veya perikardit tanısı konması,
 - Farenks veya feçesten virüs izolasyonu olsun veya olmasın patojene spesifik tipte antikor titresinde dört kat artış,
 - Ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya anjiyografi ile perikardiyal effüzyon tespiti.
- c. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, pulsus paradoksus veya artmış kalp büyüklüğü; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Myokardit veya perikardit ile uyumlu anormal EKG bulguları,
 - Kandan yapılan pozitif laboratuvar testi (ör; *H. influenzae* veya *S. pneumoniae* için antijen testleri),
 - Kalbin histolojik incelemesi ile myokardit veya perikardit tanısı konması,
 - Farenks veya feçesten virüs izolasyonu olsun veya olmasın patojene spesifik tipte antikor titresinde dört kat artış,
 - Ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya anjiyografi ile perikardiyal effüzyon tespiti.

Endokardit

Doğal veya protez kapak endokarditi aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır:

- a. Kapak veya vejetasyondan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), yeni gelişen veya karakterinde değişiklik gözlenen kardiyak üfürüm, embolik fenomenler, cilt bulguları (ör; peteşi, splinter hemoraji, ağrılı subkutan nodüller), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim anomalileri; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - İki veya daha fazla kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Kapak veya vejetasyondan yapılan kültürün negatif olduğu veya yapılmadığı durumda kapaktan yapılan Gram boyama ile mikroorganizma tespit edilmesi,
 - İnvaziv girişim veya otopsi sırasında kapakta vejetasyon tespit edilmesi,
 - Kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi (ör; *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* veya Grup B streptokok için antijen testleri),
 - Ekokardiyografide yeni vejetasyon tespit edilmesi.

ve eğer tanı antemortem ise hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

- c. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, yeni gelişen veya karakterinde değişiklik gözlenen kardiyak üfürüm, embolik fenomenler, cilt bulguları (ör; peteşi, splinter hemoraji, ağrılı subkutan nodüller), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim anomalileri; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - İki veya daha fazla kan kültüründe mikroorganizma üremesi,

- Kapak veya vejetasyondan yapılan kültürün negatif olduğu veya yapılmadığı durumda kapaktan yapılan Gram boyama ile mikroorganizma tespit edilmesi,
- İnvaziv girişim veya otopsi sırasında kapakta vejetasyon tespit edilmesi,
- Kan veya idrardan yapılan pozitif laboratuvar testi (ör; *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* veya Grup B streptokok için antijen testleri),
- Ekokardiyografide yeni vejetasyon tespit edilmesi.

ve eğer tanı antemortem ise hekimin uygun antibiyotik başlamış olması.

Mediastinit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. İnvaziv girişim sırasında alınan mediastinal doku veya sıvıda mikroorganizma üremesi,
- b. İnvaziv girişim sırasında gözlem ile veya histopatolojik tetkik ile mediastinit tanısı konması,
- c. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), göğüs ağrısı veya sternal instabilite; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Mediastinal bölgeden pürülan akıntı,
 - Kan kültüründe veya mediastinal bölgeden alınan akıntı kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Görüntüleme yöntemi ile mediastinal genişleme tespit edilmesi.
- d. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($>38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi veya sternal instabilite; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Mediastinal bölgeden pürülan akıntı,
 - Kan kültüründe veya mediastinal bölgeden alınan akıntı kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Görüntüleme yöntemi ile mediastinal genişleme tespit edilmesi.

Arteryal veya Venöz Enfeksiyon

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. İnvaziv girişim sırasında arterler veya venlerden alınan kültürlerde mikroorganizma üremesi; ve kan kültürünün yapılmamış olması veya kandan alınan kültürde mikroorganizma ürememesi,
- b. İnvaziv girişim sırasında direk muayene veya histopatolojik tetkik ile arteryal veya venöz enfeksiyon tanısı konması,
- c. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), tutulan vasküler bölgede ağrı, eritem veya ısı artışı; ve semikantitatif yöntem ile intravasküler kanül ucundan yapılan kültürde 15 koloniden fazla üreme; ve kan kültürünün yapılmamış veya kandan alınan kültürde mikroorganizma ürememesi,
- d. İlgili vasküler bölgede pürülan akıntı; ve kan kültürünün yapılmamış veya kandan alınan kültürde mikroorganizma ürememesi,
- e. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, letarji veya tutulan vasküler bölgede ağrı, eritem veya ısı artışı; ve semikantitatif yöntem ile intravasküler kanül ucundan yapılan kültürde 15 koloniden fazla üreme; ve kan kültürünün yapılmamış veya kandan alınan kültürde mikroorganizma ürememesi.

Göz, Kulak, Burun, Boğaz ve Ağız Enfeksiyonları

Altı grupta incelenir:

1. Konjunktivit
2. Konjunktivit dışındaki göz enfeksiyonları
3. Kulak ve mastoid enfeksiyonları
4. Oral kavite enfeksiyonları (ağız, dil veya dişeti)
5. Sinüzit
6. Üst solunum yolu enfeksiyonları; farenjit, larenjit, epiglotit

Konjunktivit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Konjunktiva veya göz kapağı, kornea, meibom bezleri, lakrimal bezler gibi komşu dokulardan gelen pürülan akıntıdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Konjunktiva veya göz çevresinde ağrı veya kızarıklık; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Eksudadan yapılan Gram boyamada lökosit ve mikroorganizma görülmesi,
 - Pürülan eksuda,
 - Konjunktival eksuda veya konjunktival kazıntıdan yapılan laboratuvar testi pozitifliği (ör; *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virüs* veya *Adenovirüs* için ELISA veya IF gibi antijen testleri),
 - Konjunktival eksuda veya kazıntıdan yapılan mikroskopik incelemede çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi,
 - Viral kültür pozitifliği,
 - Herhangi bir patojen için tanısıl tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış.

Konjunktivit Dışındaki Göz Enfeksiyonları

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Ön veya arka kamaradan, veya vitröz sıvıdan alınan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: göz ağrısı, görme bozukluğu veya hipopiyon; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Hekim tarafınca göz enfeksiyonu tanısı konması,
 - Kandan yapılan laboratuvar testi pozitifliği (ör; *H. influenzae* veya *S. pneumoniae* için antijen testleri),
 - Kan kültüründe mikroorganizma tespit edilmesi.

Kulak ve Mastoid Enfeksiyonları

Dört gruba ayrılır:

1. Otitis eksterna
2. Otitis media
3. Otitis interna
4. Mastoidit

Otitis Eksterna

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Dış kulak yolundan gelen pürülan akıntı kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), dış kulak yolunda ağrı, kızarıklık veya akıntı; ve pürülan akıntıdan yapılan Gram boyamada mikroorganizma görülmesi.

Otitis media

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Timpanosentez veya invaziv girişimle orta kulaktan alınan sıvıda mikroorganizma üremesi,
- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), kulak zarında ağrı, kulak zarının inflamasyonu, retraksiyonu veya azalmış mobilitesi, veya kulak zarının arkasında sıvı.

Otitis İnterna

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- İnvaziv girişimle iç kulaktan alınan sıvıda mikroorganizma üremesi,
- Hekimin iç kulak enfeksiyonu tanısı koyması.

Mastoidit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Mastoidden gelen pürülan akıntı kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), ağrı, hassasiyet, eritem, baş ağrısı veya fasiyal paralizi; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- Mastoidden gelen pürülan akıntıdan yapılan Gram boyamada mikroorganizma görülmesi,
- Kandan yapılan pozitif laboratuvar testi.

Oral Kavite Enfeksiyonları (Ağız, Dil veya Dişeti)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Oral kavitedeki dokulardan gelen pürülan materyalden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Direk fizik muayene, invaziv girişim veya histopatolojik inceleme ile oral kavitede apse veya oral kavite enfeksiyonu kanıtlarının tespiti,
- c. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az birinin olması: apse, ülserasyon, oral mukozada inflame mukoza üzerinde kabarık beyaz yama tarzı yaralar veya oral mukozada plaklar olması; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- Mukozal kazıntılardan, oral sekresyonlardan veya kandan yapılan pozitif laboratuvar testi (ör; Gram boyama, KOH testi, çok çekirdekli dev hücreler görülen mukozal kazıntılar, oral sekresyonlardan antijen testi, antikor testleri),
- Hekimin enfeksiyon tanısı koyması ve uygun antifungal tedavi vermesi.

Sinüzit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Sinüs kavitesinden alınan pürülan materyalden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az birinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), tutulan sinüs bölgesinde ağrı veya hassasiyet, baş ağrısı, pürülan eksuda veya nazal obstrüksiyon; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- Transiluminasyon testi pozitifliği,
- Görüntüleme yönteminde sinüzit tespiti.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (Farenjit, Larenjit, Epiglotit)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), farenkste eritem, boğaz ağrısı, öksürük, ses kısıklığı veya boğazda pürülan eksuda; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- Özel tutulum bölgelerinden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Kan veya solunum yolu sekresyonlarından yapılan laboratuvar testi pozitifliği,
- Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresini (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış,
- Hekimin üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı koyması;
- b. Direk fizik muayene, invaziv girişim veya histopatolojik inceleme ile apse tespit edilmesi,
- c. ≤ 1 yaş çocuklarda şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$, rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$, rektal), apne, bradikardi, nazal akıntı veya boğazda pürülan akıntı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
- Özel tutulum bölgelerinden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
- Kan veya solunum yolu sekresyonlarından yapılan laboratuvar testi pozitifliği
- Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresini (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış,

- Hekimin üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı koyması.

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Dört grupta incelenir:

1. Gastroenterit
2. Gastroenterit ve apendisit dışındaki gastrointestinal sistem enfeksiyonları (özofagus, mide, ince ve kalın bağırsak, rektum)
3. Hepatit
4. İntraabdominal enfeksiyon (safra kesesi, safra yolları, karaciğer, dalak, pankreas, periton, subfrenik veya subdiafragmatik boşluk gibi özel bir tutulum yeri olmaksızın)
5. Nekrotizan enterokolit

Gastroenterit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastada kusma veya ateşin ($> 38^{\circ}\text{C}$) eşlik ettiği veya etmediği akut başlangıçlı diyare olması (12 saatten uzun süreli sulu dışkılama) ve diyare yapabilen enfeksiyon dışı başka bir sebep olmaması (ör; tanısal testler, antibiyotikler dışındaki ilaç tedavileri, kronik hastalığın alevlenmesi veya psikolojik stres gibi),
- b. Diyare olmadığı durumlarda hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) veya baş ağrısı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Gaita veya rektal sürüntüde enterik patojen üremesi,
 - Rutin veya elektron mikroskopi ile enterik patojen tespiti,
 - Kan veya feçesten antijen veya antikor testi ile enterik patojen tespiti,
 - Doku kültüründe sitopatik değişiklikler (toksin tetkiki) gösteren enterik patojen tespiti,
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış.

Gastroenterit ve Apendisit Dışındaki Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları (Özofagus, Mide, İnce ve Kalın Bağırsak, Rektum)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. İnvaziv girişim sırasında veya histopatolojik inceleme ile apse veya diğer enfeksiyon kanıtlarının tespit edilmesi,
- b. Hastada herhangi bir organ veya doku tutulumu ile uyumlu şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), bulantı, kusma, karın ağrısı veya hassasiyeti, veya diyare; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - İnvaziv girişim veya endoskopi sırasında alınan akıntı veya dokudan; veya aseptik olarak yerleştirilmiş drenajdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
 - İnvaziv girişim veya endoskopi sırasında alınan akıntı veya dokudan veya aseptik olarak yerleştirilmiş drenajdan yapılan Gram boyamada veya KOH testinde mikroorganizma görülmesi veya mikroskopik incelemede çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Görüntüleme yöntemiyle patolojik bulguların tespiti,
 - Endoskopik inceleme ile patolojik bulgu tespiti (ör; *Candida* özofajiti, proktiti veya toksik megakolon).

Hepatit

Aşağıdaki kriterler karşılanmalıdır:

- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık veya önceki üç ay içinde transfüzyon öyküsü; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:

- Akut hepatit A, hepatit B, hepatit C veya delta hepatiti ile uyumlu laboratuvar testleri ve sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon ile uyumlu hastanede yatış süresi,
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (ör; artmış AST/ALT, bilirubin),
- İdrar veya orofarengeal sekresyonlarda sitomegalovirüs (CMV) tespiti.

İntraabdominal Enfeksiyon (Safra Kesesi, Safra Yolları, Karaciğer, Dalak, Pankreas, Periton, Subfrenik veya Subdiafragmatik Boşluk gibi Özel Bir Tutulum Yeri Olmaksızın)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. İnvaziv girişim sırasında intraabdominal boşluktan alınan apse ve/veya pürülan materyalden yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- b. İnvaziv girişim sırasında veya histopatolojik inceleme ile apse veya intraabdominal enfeksiyonun kanıtlarının gözlenmesi,
- c. Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), bulantı, kusma, karın ağrısı veya sarılık; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Aseptik olarak yerleştirilmiş drenaj kateterinden (ör; kapalı drenaj sistemi, açık dren, T-tüp dren, bilgisayarlı tomografi altında drenaj) gelen akıntıdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
 - İnvaziv girişim ile alınan akıntı veya dokudan veya aseptik olarak yerleştirilmiş drenaj kateterinden yapılan Gram boyamada mikroorganizma görülmesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi ve görüntüleme yöntemi ile enfeksiyon kanıtlarının tespit edilmesi (ör; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sintigrafi veya abdominal düz grafi ile anormal bulgular tespit edilmesi).

Nekrotizan Enterokolit

Süt çocuklarında (≤ 1 yaş çocuklarda) nekrotizan enterokolit aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır:

- a. Süt çocuğunda aşağıdaki listede belirtilen klinik bulgulardan en az birinin ve görüntüleme testi bulgularından en az birinin olması:

En az bir klinik bulgu:

- Safıralı aspirat,
- Kusma,
- Abdominal distansiyon,
- Gaitada gizli veya makroskopik kan (rektal fissür olmaksızın).

Ve en az bir görüntüleme testi bulgusu:

- Pnömotosis intestinalis,
 - Portal vende gaz (hepatobiliyer gaz),
 - Pnömoperitonyum.
- b. Cerrahi nekrotizan enterokolit: Süt çocuğunda aşağıdaki cerrahi kriterlerden en az birinin olması:
 - Yaygın bağırsak nekrozunun cerrahi olarak tanısının konması (bağırsağın 2 cm'den fazla kısmının tutulması),
 - İntestinal perforasyon eşlik etsin veya etmesin pnömotosis intestinalisin cerrahi olarak tanısının konması.

Genital Sistem Enfeksiyonları

Dört grupta incelenir:

1. Endometrit
2. Epizyotomi enfeksiyonu
3. Kadın veya erkek genital organlarının diğer enfeksiyonları (epididimis, testis, prostat, vajina, overler, uterus veya derin pelvik dokular; endometrit veya vajinal kaf enfeksiyonu dışında)
4. Vajinal kaf enfeksiyonu

Endometrit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- İnvaziv girişim veya biyopsi sırasında endometriümdan alınan sıvı (amniotik sıvıyı da içerebilir) veya dokudan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), karın ağrısı, uterus bölgesinde hassasiyet veya uterustan pürülan drenaj.

Epizyotomi Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Vajinal doğum sonrası hastanın epizyotomi bölgesinden pürülan drenaj olması,
- Vajinal doğum sonrası hastanın epizyotomi bölgesinde apse tespit edilmesi.

Kadın veya Erkek Genital Organlarının Diğer Enfeksiyonları (Epididimis, Testis, Prostat, Vajina, Overler, Uterus veya Derin Pelvik Dokular; Endometrit veya Vajinal Kaf Enfeksiyonu Dışında)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Tutulan bölgeden alınan doku veya sıvıdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
- İnvaziv girişim sırasında veya histopatolojik inceleme ile tutulan bölgede apse veya enfeksiyonun diğer kanıtlarının tespit edilmesi,
- Hastada şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), bulantı, kusma, ağrı, hassasiyet veya dizüri; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Hekimin enfeksiyon tanı koyması.

Vajinal Kaf Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Posthisterektomi hastasında vajinal kaf bölgesinden pürülan akıntı tespiti,
- Posthisterektomi hastasında vajinal kaf bölgesinde apse tespiti,
- Posthisterektomi hastasında vajinal kaf bölgesinden alınan sıvı veya dokudan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi.

Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Sekiz grupta incelenir:

- Meme apsesi veya mastit
- Yanık enfeksiyonu
- Yenidoğan sünnnet yarası enfeksiyonu
- Dekübit ülser enfeksiyonu
- İnfant püstülozis
- Cilt enfeksiyonu
- Yumuşak doku enfeksiyonu (nekrotizan fasiit, enfeksiyöz gangren, nekrotizan selülit, enfeksiyöz miyozit, lenfadenit veya lenfanjit)
- Omfalit

Meme Absesi veya Mastit

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Tutulan memeden invaziv girişimle alınan doku veya sıvıdan yapılan kültürde mikroorganizma üremesi,
 - İnvaziv girişim sırasında veya histopatolojik inceleme ile meme apsesi veya diğer enfeksiyon kanıtlarının gözlenmesi,
 - Hastada ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) ve memede inflamasyon bulgularının olması;
- ve hekimin meme apsesi tanısı koyması.

Yanık Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Hastada yanık yarasının görüntüsü ve karakterinde hızlı eskar ayrılması, eskarda koyu kahverengi, siyah veya morumsu renk değişikliği veya yara sınırlarında ödem gibi değişiklikler olması; ve yanık yarası biyopsisinin histolojik incelemesinde canlı doku komşuluğunda mikroorganizma invazyonu tespiti,
- Hastada yanık yarasının görüntüsü ve karakterinde hızlı eskar ayrılması, eskarda koyu kahverengi, siyah veya morumsu renk değişikliği veya yara sınırlarında ödem gibi değişiklikler olması; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Tespit edilebilen diğer enfeksiyon bölgesi olmaksızın kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Biyopsilerden veya lezyon kazıntılarında *Herpes simplex virüs* izolasyonu, inklüzyonların ışık veya elektron mikroskopuyla histolojik olarak tespit edilmesi, veya viral partiküllerin elektron mikroskopuyla görüntülenmesi.
- Yanık hastasında şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$) veya hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), hipotansiyon, oligüri (< 20 cc/saat), hiperglisemi, mental konfüzyon; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Yanık yarası biyopsisinin histolojik incelemesinde canlı doku komşuluğunda mikroorganizma invazyonu tespiti,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Biyopsilerden veya lezyon kazıntılarında *Herpes simplex virüs* izolasyonu, inklüzyonların ışık veya elektron mikroskopuyla histolojik olarak tespit edilmesi, veya viral partiküllerin elektron mikroskopuyla görüntülenmesi.

Yenidoğan Sünnet Yarası Enfeksiyonu

Yenidoğanda (yaş ≤ 30 gün) sünnet yarası enfeksiyonunda aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Yenidoğanda sünnet yarası bölgesinden pürülan akıntı,
- Yenidoğanda şu semptom ve bulgulardan en az birinin başka bir sebep olmaksızın sünnet bölgesinde bulunması: eritem, şişlik veya hassasiyet; ve sünnet bölgesinden yapılan kültürde patojen üremesi,
- Yenidoğanda şu semptom ve bulgulardan en az birinin başka bir sebep olmaksızın sünnet yarası bölgesinde bulunması: eritem, şişlik ve hassasiyet; ve sünnet bölgesinden yapılan kültürde cilt kontaminantı (ör; difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., koagulaz negatif stafilkoklar, viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. gibi) üremesi; ve hekimin sünnet bölgesi enfeksiyonu tanısı koyması veya uygun antibiyotik başlamış olması.

Dekübit Ülser Enfeksiyonu

Dekübit ülser enfeksiyonunda aşağıdaki kriterler karşılanmalıdır:

- Hastada tespit edilebilen başka bir sebebi olmaksızın şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: dekübit yara kenarlarında kızarıklık, hassasiyet veya şişlik; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Doku veya akıntıdan uygun şekilde alınmış kültürde mikroorganizma üremesi (sıvıdan iğne aspirasyonu ile veya ülser kenarından doku biyopsisi yöntemi ile alınmış olmalı),
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi.

İnfant Püstülozis

Süt çocuğunda (≤ 1 yaş) püstüloziste aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- Süt çocuğunda bir veya daha fazla püstül olması; ve hekimin cilt enfeksiyonu tanısı koyması,
- Süt çocuğunda bir veya daha fazla püstül olması; ve hekimin uygun antibiyotik tedavisi başlamış olması.

Cilt Enfeksiyonu

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Hastada pürülan akıntı, püstüller, veziküller veya çıbanlar olması,
- b. Hastada tespit edilebilen başka bir sebebi olmaksızın şu semptom ve bulgulardan en az ikisinin olması: ağrı veya hassasiyet, lokalize şişlik, kızarıklık, ısı artışı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Tutulan bölgeden yapılan aspirat veya drenaj kültüründe mikroorganizma üremesi; eğer üreyen mikroorganizma cilt kontaminantı ise (ör; difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionobacterium* spp., koagulaz negatif stafilokoklar, viridans grup streptokoklar, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp. gibi) saf kültür olması,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Enfekte bölgeden veya kandan yapılan laboratuvar testi pozitifliği (ör; *Herpes simplex virüs*, *Varicella zoster virüs*, *H. influenzae* veya *N. meningitidis* için antijen testi),
 - Tutulan bölgeden yapılan mikroskopik incelemede çok çekirdekli dev hücreler görülmesi,
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış.

Yumuşak Doku Enfeksiyonu (Nekrotizan Fasiit, Enfeksiyöz Gangren, Nekrotizan Selülit, Enfeksiyöz Myozit, Lenfadenit veya Lenfanjit)

Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılanmalıdır:

- a. Tutulan bölgeden yapılan doku veya akıntı kültüründe mikroorganizma üremesi,
- b. Tutulan bölgeden pürülan akıntı olması,
- c. İnvaziv girişim sırasında veya histopatolojik inceleme ile tutulan bölgede apse veya enfeksiyonun diğer kanıtlarının tespit edilmesi,
- d. Hastada tespit edilebilen başka bir sebebi olmaksızın tutulan bölgede şu semptom veya bulgulardan en az ikisinin olması: lokalize ağrı veya hassasiyet, kızarıklık, şişlik, ısı artışı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Kan veya idrardan yapılan laboratuvar testi pozitifliği (ör; *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, Grup B streptokok veya *Candida* spp. için antijen testi),
 - Herhangi bir patojen için tanısal tek antikor titresi (IgM) veya ard arda çalışılan iki antikor titresinde (IgG) dört kat artış.

Omfalit

Yenidoğanda (yaş ≤ 30 gün) omfalit aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır:

- a. Umbilikus etrafında eritem ve/veya umbilikustan seröz akıntı; ve aşağıdakilerden en az birinin olması:
 - Akıntı veya iğne aspiratı ile alınan materyalin kültüründe mikroorganizma üremesi,
 - Kan kültüründe mikroorganizma üremesi.
- b. Umbilikus etrafında eritem ve umbilikustan pürülan akıntı.

Sistemik (Disemine) Enfeksiyonlar

Disemine enfeksiyon birçok organ veya sistemin enfeksiyonu olmakla birlikte tespit edilebilen tek bir enfeksiyon bölgesi yoktur. Çoklu organ veya sistemlerin birlikte enfeksiyöz tutulumu ile uyumludur. Genellikle virüs kaynaklıdır, semptom ve bulguların tespit edilebilen başka bir sebebi yoktur (9).

EK-2. Hasta Kayıt Formu**Kimlik Verileri:**

Adı-Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti: Erkek () Kadın ()

Dosya Numarası:

Yatış Tarihi:

Yattığı Servis: Cerrahi Klinik (.....)
 Dahili Klinik (.....)
 Yoğun Bakım Ünitesi (.....)

İzole Edilen Mikroorganizmalarla İlgili Veriler:

Üremenin Olduğu Gün:

Üreyen Örnek:

İzole Edilen Mikroorganizmanın Antibiyogram Verileri:

Polimikrobiyal Üreme:

Hastada Diğer MDR Bakteri İzolasyonu:

Enfeksiyon: Evet () Hayır ()
 Kolonizasyon: Evet () Hayır ()
 Birden Fazla Enfeksiyon Odağı: Evet () Hayır ()

Sonuç: Eksitus ()

Taburcu ()

Enfeksiyon Bölgesi:

Üriner Sistem:

Alt solunum Yolları:

Yara-yumuşak doku:

Kan:

Kateter:

Cerrahi Alan:

Abdomen:

Santral Sinir Sistemi:

Diğer:

Hospitalizasyon Öyküsü:

Son 3 Ay İçinde Hospitalizasyon Öyküsü:

Dış Merkezden Transfer: Evet () Hayır ()

Antibiyotik Kullanım Öyküsü:

Son 3 Ay İçinde 48 Saatten Uzun Süreli Antibiyotik Kullanımı:

Son 3 Ay İçinde Kullanılan Antibiyotik Grubu:

Beta-laktam grubu antibiyotikler

Beta-laktamaz inhibitörsüz

Beta-laktamaz inhibitörlü

1. Kuşak sefalosporinler

2. Kuşak sefalosporinler

3. Kuşak sefalosporinler

4. Kuşak sefalosporinler

Kinolonlar

Aminoglikozidler

Glikopeptitler

Karbapenemler

Metronidazol

Diğer antibiyotikler

Tekli kullanım: Evet () Hayır ()

Birden fazla kullanım: Evet () Hayır ()

Antibiyotik Tedavi Süresi:

İnvazif Prosedür Öyküsü:

Son 6 Ay İçinde Cerrahi Operasyon Öyküsü:	Evet ()	Hayır ()
Üriner Kateter (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
Santral Venöz Kateter (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
Arter Kateteri (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
Mekanik Ventilasyon (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
Mekanik Ventilasyon Günü:	
Trakeostomi (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
Trakeostomi Günü:	
Nazogastrik Tüp (72 saat öncesinde):	Evet ()	Hayır ()
TPN ile Beslenme:	Evet ()	Hayır ()

İnvazif Girişimler (72 saat içerisinde):

Endotrakeal Tüp:	Evet ()	Hayır ()	Trakeostomi:	Evet ()	Hayır ()
Endoskopi:	Evet ()	Hayır ()	ERCP:	Evet ()	Hayır ()
Bronkoskopi:	Evet ()	Hayır ()	Göğüs Tüpü:	Evet ()	Hayır ()
Abdominal Cerrahi:	Evet ()	Hayır ()	Travma Cerrahisi:	Evet ()	Hayır ()
Hemodiyaliz:	Evet ()	Hayır ()	Periton Diyalizi:	Evet ()	Hayır ()
Göğüs Tüpü:	Evet ()	Hayır ()	Diğer:	Evet ()	Hayır ()

Komorbid Faktörler

Diabetes Mellitus	Lösemi
Lenfoma	Solid Tümör
Renal Yetmezlik	Karaciğer hastalığı
Serebrovasküler Olay	Diğer Nörolojik Hastalık
Akciğer Hastalığı	Koroner Arter Hastalığı
Otoimmün Hastalıklar	Nötropeni
Steroid Kullanımı	Kemoterapi
Radyoterapi	Diğer İmmüsupresif Tedavi
Pankreatit	HIV enfeksiyonu
Solid Organ Transplantasyonu	Kemik iliği transplantasyonu
Üriner sistemin anatomik bozuklukları	Travma
Yanık	Diğer

Ateş Varlığı: (> 37.5 °C):**Laboratuvar Parametreleri:**

Beyaz Küre Değeri:	Platelet:
Hemoglobin:	Prokalsitonin:
C-reaktif Protein:	Cre:
Eritrosit Sedimentasyon Hızı:	ALT:
AST:	

Skorlamalar:

APACHE-II Skoru:
Charlson Komorbidite İndeksi:
TISS Skoru:
SAPS-II Skoru:
SOFA skoru: