



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ÇOĞUL  
DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA  
TİGESİKLİN, KOLİSTİN DİRENCİNİN DİSK DİFÜZYON, E-TEST  
VE OTOMATİZE SİSTEM YÖNTEMLERİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Nuriye İsmihan Ece AKKÖK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2013

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

FARKLI KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ÇOĞUL  
DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA  
TİGESİKLİN, KOLİSTİN DİRENCİNİN DİSK DİFÜZYON, E-TEST  
VE OTOMATİZE SİSTEM YÖNTEMLERİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Nuriye İsmihan Ece AKKÖK

Bu tez,  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS  
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ 2013

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Nuriye İsmihan Ece AKKÖK tarafından hazırlanan ‘ Farklı Klinik Örneklerden İzole Edilen Çoğul Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Tigesiklin, Kolistin Direncinin Disk Difüzyon, E-Test ve Otomatize Sistem Yöntemleri ile Karşılaştırılması ’ adlı bu tez, jürimiz tarafından 26 /09 /2013 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvan, Ad ve Soyad (DANIŞMAN):	Prof.Dr. Murat ARAL
Anabilim Dalı, Üniversite Adı:	Tıbbi Mikrobiyoloji ABD., KSÜ
Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE):	Prof.Dr. Mustafa GÜL
Anabilim Dalı, Üniversite Adı:	Tıbbi Mikrobiyoloji ABD., KSÜ
Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE):	Doç.Dr. Hasan UÇMAK
Anabilim Dalı, Üniversite Adı:	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD., KSÜ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet Akif Kılıç

.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

*(İmza)*

(Adı Soyadı)

Nuriye İsmihan Ece Akkök

Bu çalışma BAP..... tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2012/5-4YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

# FARKLI KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ÇOĞUL DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA TİGESİKLİN, KOLİSTİN DİRENCİNİN DİSK DİFÜZYON, E-TEST VE OTOMATİZE SİSTEM YÖNTEMLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

## ÖZET

*Acinetobacter* türleri doğada yaygın olarak bulunan Gram olumsuz kokobasillerdir. Hastane infeksiyonlarına ve toplumsal kaynaklı infeksiyonlara yol açabilen bu bakterinin tedavisinde kullanılan antibiyotik seçeneklerinin giderek azalması endişe yaratmaktadır. Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında *A.baumannii* cinsi bakteriler gelmektedir.

Günümüzde *A. baumannii* suşlarına bağlı olarak oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. *A.baumannii*'nin gittikçe daha sık infeksiyon etkeni olması ve antimikrobiyal direnç oranlarının artması tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir.

Çoğul antimikrobiyal direnç, polimiksinler gibi eski ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin araştırılıp geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Gram olumsuz bakterilerde gelişen çoğul direnç fenotipleri nedeniyle polipeptit yapılı bir antibiyotik olan kolistin (polimiksin E) önemi tekrar artmaya başlamıştır. Ancak, ülkemizde çoğul dirençli suşlara karşı bu antibiyotiğin etkinliğini bildiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Tigesiklin, *A.baumannii*'nin de içinde bulunduğu dirençli Gram olumsuz bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ümit veren yeni, yarı sentetik bir tetrasiklidir.

Çalışmamız Şubat 2011- Şubat 2012 tarihleri arasında Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen farklı örneklerden soyutlanan 100 adet çoğul dirençli *A. baumannii* izolatı ile yapılmıştır. Bakterilerin tanımlanması konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve tam otomatik bakteri identifikasyon sistemi Vitec-2 (bioMerieux, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Çoğul dirençli olduğu saptanan 100 *A.baumannii* suşunun kolistin ve tigesikline karşı duyarlılıkları Vitec-2 (biomeriux, Fransa) , disk difüzyon ve E-test yöntemleriyle test edilmiştir.

Sonuç olarak disk difüzyon yöntemi ile test edilen çoğul dirençli suşların %88'i kolistine, %84'ü tigesikline duyarlı bulunmuştur. Vitec-2 (biomeriux, Fransa) yöntemi ile test edilen çoğul dirençli suşların ise %100'ü kolistine, %92'i ise tigesikline duyarlı bulunurken; E-test yöntemi ile tigesiklin ve kolistine %100 duyarlılık tespit edilmiştir.

Disk difüzyon, E test ve otomatize sistem yöntemlerini birbirleri ile uyumunu karşılaştırdığımızda; E test ve otomatize sistem sonuçlarının disk difüzyona göre daha uyumlu olduğu gözlenmiştir. Kolistin ve tigesiklinin *A.baumannii*'ye karşı etkinliği oldukça yüksek bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, tigesiklin, kolistin, disk difüzyon, E-test, otomatize sistem

# COMPARISON OF DISC DIFFUSION, E TEST AND AUTOMATED SYSTEM METHODS FOR THE DETERMINATION OF RESISTANCE TO TIGECYCLIN AND COLISTIN BY MULTIPLE RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATES WHICH ISOLATED FROM DIFFERENT SAMPLES

## SUMMARY

*Acinetobacter baumannii* are Gram negative cocobacillus which isolated from the nature. This bacteria can cause infections in hospitals and social origin infections and the gradual decrease in antibiotic options at treatment of *A.baumannii* infections is a cause for concern. In recent years, *Acinetobacter* species are the most frequently isolated nosocomial agents which are detected, especially in intensity care units.

Nowadays, the increasing resistance to antimicrobials which are used for treatment of infections caused by *A.baumannii* species has become an important health problem in our country like the rest of the world.

The increase in both the frequency of infections caused by *A.baumannii* and in its antimicrobial resistance made it necessary to investigate new treatment options and new drugs. The development of the resistance, maked it necessary to search and improve old (e.g. polymyxins) and new antibiotics (e.g. tigecyclins). The importance of the polypeptide structured antibiotic colistin (polymyxin-E) has been increasing once more, because of the development of multiple resistance phenotypes in Gram negative bacteria. However, in our country, the number of studies that have investigated the activity of these antibiotics are limited. The new semisynthetic tetracycline, tigecyclin, is a promising drug for the treatment of infections caused by multiple resistant Gram negative bacteria including, *A. baumannii*.

This study was made from February 2011 to 2012 Kahramanmaras Sutcu Imam University Medical Hospital Microbiology Laboratory and 100 multi-resistant *A.baumannii* isolated from variety clinical samples. Identification of bacteria are made by using of conventional microbiological methods and automatized identification system for bacteria Vitec-2 (bioMerieux, France). 100 *A.baumannii* isolates found to be multi-resistant to colistin and tigecycline was tested by disk diffusion and E-test and Vitec-2 (biomeriux, France) methods.

100 MDR *A. baumannii* strains showed resistance to tigecycline and colistin following results were obtained by comparing with the methods the status; Tested by disk diffusion method 88% of multiresistant strains susceptible to colistin, 84% were susceptible to tigecyclin. Vitec-2 (biomeriux, France) method is tested with 100% of multiresistant strains susceptible to colistin, 92% susceptible to tigecycline, tigecycline and colistin with E-test method has been found a sensitivity of 100%.

As a result, when we compared E test and automated system methods, it was observed that their results were more concordant with each other than disc diffusion method. Colistin and tigecycline activity against to *A.baumannii* strains found considerably high.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, tigecycline, colistin, disk diffusion, E-test, automated system



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tez çalışma aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta tez danışman hocam sayın Doç.Dr. Murat Aral olmak üzere, sayın Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Mustafa Gül'e,

Yüksek lisans eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve tezimin çalışmalarında benden yardımlarını esirgemeyen başta Dr.Serpil Şeriban-Doğan ve Dr. Demet Timur'a, laboratuvar çalışanı arkadaşlarımdan Nizam Yakar, Hediye Şimşek, Koray Şimşek, Şerif Bübek, İlyas Ardıç, Mehmet Dağ ve daha sayamadığım birçok iş arkadaşşıma,

Hayatımın hiçbir döneminde benden sevgisini esirgemeyen, maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim; beni her halimle sevip koruyan ve her türlü başarı ve başarısızlığımda yanımda olan canım annem Çiğdem Paköz ve biricik babam Oğuz Alp Paköz'e,

Her zaman mutlu olmamı sağlayan, beni daima iyi yönde yönlendirip destekleyen ve en iyi dostlarıım olan ablalarıım Aslıhan Ece Paköz ve Neslihan Ece Paköz-Biçer'e ve eşi İsmail Biçer'e, ağabeyim Çağrı Alp Paköz ve eşi Esra Paköz'e, benim moral kaynaklarıım olan canım yeğenlerim Oğuz Alp Paköz ve Almila Çiğdem Paköz'e,

Hayat arkadaşşıım Sefa Akkök'e teşekkür ederim.

Nuriye İsmihan Ece AKKÖK

2013

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT .....	III
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ .....	IX
RESİM LİSTESİ .....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 <i>Acinetobacter</i> Türleri .....	2
2.2. Tarihçe .....	2
2.3. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	2
2.3.1. <i>Acinetobacter</i> Türlerinin İdentifikasyonunda Kullanılan Testler.....	4
2.3.1.1. EMB Agarda Üreme Özellikleri.....	4
2.3.1.2. Pozitif Sitokrom Reaksiyonu .....	5
2.4. Risk Faktörleri .....	5
2.5. Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlar .....	6
2.6. Toplum Kaynaklı İnfeksiyonlar.....	6
2.7. Epidemiyoloji .....	6
2.8. Patogenez .....	7
2.9. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarında Klinik Tablo .....	8
2.9.1. Bakteriyemi .....	8
2.9.2. Solunum Yolları İnfeksiyonları .....	9
2.9.3. Menenjit .....	9
2.9.4. Üriner Sistem İnfeksiyonları .....	9
2.9.5. Diğer İnfeksiyonlar .....	9
2.10. Mortalite ve Morbidite.....	9
2.11. Klinik Antimikrobiyal Direnç .....	10
2.11.1.Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	11
2.11.2. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları .....	12
2.11.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları .....	13

2.11.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları .....	14
2.11.5. Polimiksinlere Karşı Direnç Mekanizmaları .....	15
2.11.6. Tigesiklin Direnci .....	15
2.11.7. Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları .....	16
2.12. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Tedavisi .....	16
2.12.1. Beta-laktamaz İnhibitörleri ile Kombine Antibiyotikler .....	16
2.12.2. Antipsödomonal Penisilinler .....	16
2.12.3. Sefalosporinler .....	17
2.12.4. Karbapenemler.....	17
2.12.5. Kinolonlar .....	18
2.12.6. Aminoglikozidler .....	18
2.12.7. Polimiksinler .....	19
2.12.8. Tigesiklin .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1. Bakterilerin Tanımlanması .....	20
3.1.1. Konvansiyonel Yöntemler .....	20
3.1.2. Otomatize İdentifikasyon Yöntemi .....	20
3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri .....	21
3.2.1. Vitec-2( biomeriux, Fransa) Sistemi .....	21
3.2.2. Disk Difüzyon Yöntemi .....	21
3.2.3. E Test Yöntemi .....	23
3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	59

## KISALTMALAR DİZİNİ

BSAC	: British Society for Antimicrobial Chemotherapy.
CA-SFM	: <u>Colorado Association of Stormwater and Floodplain Managers.</u>
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute.
CR-AB	: Karbapenem-Resistant <i>A. Baumannii</i> .
EMB	: Eosin Methylene Blue.
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi.
FDA	: Food and Drug Administration.
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz.
Hİ	: Hastane İnfeksiyonu.
KIA	: Kligler Iron <i>Agar</i> .
MDR	: Multi-Drug Resistant.
MDR-AB	: Multidrug-Resistant <i>A. Baumannii</i> .
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu.
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinler.
PDR	: Pan-Drug Resistant.
TSI	: Triple Sugar-Iron <i>Agar</i> .
XDR	: Extreme- Resistance, Extensive Resistance.

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>A.baumannii</i> suşlarının tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal testler.....	4
Tablo 2. Tigesiklin ve kolistin dirençlerinin FDA kriterlerine göre belirlenen zon çapları .....	22
Tablo 3. <i>A.baumannii</i> suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildiklere kliniklere göre dağılımı.....	26
Tablo 4. <i>A.baumannii</i> suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı.....	27
Tablo 5. <i>A.baumannii</i> suşlarının otomatize sistem yöntemi ile belirlenen direnç durumları .....	27
Tablo 6. Çoğul dirençli <i>A.baumannii</i> suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemiyle tespiti .....	28
Tablo 7. Çoğul dirençli <i>A.baumannii</i> suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının E-test yöntemiyle belirlenmesi .....	28
Tablo 8. <i>A.baumannii</i> suşlarında tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarını saptama durumu.....	28

## RESİM LİSTESİ

Resim 1. EMB agarda görülen <i>A.baumannii</i> kolonileri.....	5
Resim 2. Çoğul dirençli <i>A.baumannii</i> suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi.....	23
Resim 3. Çoğul dirençli <i>A.baumannii</i> suşunun E-test Yöntemi ile tigesiklin direncinin belirlenmesi .....	24
Resim 4. Çoğul dirençli <i>A.baumannii</i> suşunda E-test yöntemi ile kolistin direncinin belirlenmesi .....	24



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mikroorganizmalar yeryüzünün en eski canlılarıdır. Bunun en önemli nedeni değişen yaşam koşullarına hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde kendilerine karşı geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta, infeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklere direnç sorunu ortaya çıkmaktadır (1). Nonfermantatif bakteriler insanlar için fırsatçı patojenlerdir. Her ortamda bulunabilen bu bakteriler immün sistemi baskılanmış hastanede yatan hastalarda hastane infeksiyonlarına sebep olmaktadır. Nonfermantatif bakterilerden biri olan *Acinetobacter* türleri solunum yolu, üriner sistem ve yara infeksiyonlarına da sıklıkla sebep olur.

*Acinetobacter* cinsi bakteriler antibiyotiklere karşı çoğul direnç geliştirmiş olmaları nedeniyle önemli hastane infeksiyonu etkenlerindedir. Çeşitli direnç mekanizmaları ile aminoglikozidler, sefalosporinler, kinolonlar ve imipeneme karşı direnç kazandıklarından sağaltımlarında güçlüklerle karşılaşmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'nin gittikçe daha sık infeksiyon etkeni olması ve antimikrobiyal direnç oranlarının artması tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir (1).

Kolistin bakterisidal etkisi olan bir antibiyotiktir ve daha çok yetmişli yıllarda kullanılan bir antibiyotiktir. Yan etkilerinin sıklığı nedeniyle kullanımı terkedilmiş olan bu antibiyotiğin çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı söz konusudur. Tigesiklin ise Gram olumsuz bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda kullanılan yarı sentetik bir tetrasiklidir. *Acinetobacter* türlerinin oluşturduğu enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne çeşitli kliniklere başvuran ya da yatan hastalardan gönderilen farklı örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarına karşı tigesiklin ve kolistin aktivitesinin disk difüzyon, E-test ve otomatize sistem yöntemleri ile karşılaştırılması ve bu yöntemlerin birbiriyle uyumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *Acinetobacter* Türleri

*Acinetobacter* türleri, 1939 yılında Debord'un Gram olumsuz kokobasilleri üretral örnekten izole etmesi ile tanımlanmıştır (2). *Acinetobacter* cinsi *Moraxellaceae* familyası içinde sınıflandırılmakta ve hareketsiz, oksidaz negatif, Gram olumsuz kokobasil bakterilerden oluşmaktadır (3).

*Acinetobacter* türleri çevresel olarak toprak, su ve atık sularda, daha önemlisi hastane ortamı florasında bulunabilirler. İnsanda ise derinin bakteriyel florasında özellikle aksilla, kasık, tırnak gibi nemli bölgelerde bulunmakla beraber oral kavite ve solunum yolunda da bulunabilmektedir (4). *Acinetobacter* türleri arasında en sık ve en önemli klinik tablolara yol açan etken *A.baumannii*'dir (5).

### 2.2. Tarihçe

*Acinetobacter* türleri arasında klinik örneklerden en sık soyutlanan tür *A. baumannii*'dir. Bu tür ilk olarak Beijerinck tarafından 1911'de izole edilmiş ve *Micrococcus calco-aceticus* olarak adlandırılmıştır (4). Daha sonra 1939 yılında DeBord'un Gram olumsuz kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle birkaç isim daha almış, 1950'de *Acinetobacter* olarak tanımlanmaya başlanmıştır (6). *Acinetobacter*'lerin de içinde yer aldığı nonfermenter Gram olumsuz basiller en azından 15 familya içinde sınıflandırılır. Bunlar; *Alcaligenaceae* (*Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Bordotella*, *Oligella*), *Alteromonadaceae* (*Alishewanella*, *Shewanella*), *Brucellaceae* (*Ochrobactrum*), *Burkholderiaceae* (*Burkholderia*, *Cupriavidus*, *Pandoraea*, *Ralstonia*), *Caulobacteraceae* (*Brevundimonas*), *Comamonadaceae* (*Comamonas*, *Acidovorax*, *Delftia*), *Flavobacteriaceae* (*Flavobacterium*, *Bergeyella*, *Chryseobacterium*, *Empedobacter*, *Myroides*, *Weeksella*), *Methylobacteriaceae* (*Methylobacterium*, *Roseomonas*), *Moraxellaceae* (*Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter*), *Oceanospirillaceae* (*Balneatrix*), *Pseudomonadaceae* (*Pseudomonas*), *Rhizobiaceae* (*Rhizobium*, *Agrobacterium*), *Sphingobacteriaceae* (*Sphingobacterium*, *Pedobacter*), *Sphingomonadaceae* (*Sphingomonas*), ve *Xanthomonadaceae* (*Stenotrophomonas*) (3).

### 2.3. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri

Nonfermentatif bir izolatın *Acinetobacter* cinsinden olup olmadığını anlamak için ilk ipucu Gram boyamadaki morfolojisidir. *Acinetobacter*'ler genellikle kokobasil veya kok olarak görünürler. Vücut sıvılarında ve katı besiyerlerinde daha çok diplokok şeklinde

olduklarından yaymalarda *Neisseriae*'lara benzerlik gösterirler. Gram olumsuz basil şeklinde de olabilir ve bazen Gram olumlu görülebilirler (7). Hareketsizdirler ve Koyun Kanlı Agarda 24 saat sonra gelişen kolonileri 1,0×1,5 ile 1.5×2,5µm çapında, yarı saydam, opak ve konveks şekillidir. Basit besiyerlerinde ürerler ve çoğu suş MacConkey agarda soluk pembe, Eosin Methylene Blue (EMB) agarda mor renkte üremektedir. Bazı glukozu oksitleyen *Acinetobacter*' ler ise glukoz eklenmiş tirozinli kalp infuzyon agar ya da kanlı agarın rengini esmerleştirebilir. Bromkrezol moru, safra tuzları, laktoz, maltoz şekerleri içeren Herellea agar klinik örneklerden ve vankomisin, sefsulodin, sefradin gibi antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium ise hem klinik örneklerden hem de çevreden *Acinetobacter*'lerin izole edilmesinde kullanılabilen seçici ve ayırt edici besiyeridir. Üremek için herhangi bir üreme faktörüne ihtiyaç duymayıp, en iyi 30-35°C'de ürerler (5,8,9,10).

Rutin laboratuvar koşullarında, biyokimyasal reaksiyonlara göre de tür ayrımı yapılmaktadır. Menenjit ve sepsisten izole edilen *Acinetobacter*, *Neisseria meningitidis* ile karıştırılabilmektedir; benzer şekilde, kadın genital sisteminden izole edilen *Acinetobacter* de *N.gonorrhoeae* ile karıştırılabilir. Burada biyokimyasal özelliklere bakılarak bu tarz karışıklıklara son verilebilir. *Neisseria*'lar oksidaz oluştururken, *Acinetobacter*'ler oksidaz negatiftirler (7). Bunun yanında *A.baumannii* katalaz negatif, hareketsiz, sakkarolitik ve karbonhidratlardan asit oluşturur. Koyun kanlı besiyerinde hemoliz yapmaz ve 44°C'de de üreyebilmektedir (9, 11,12). Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C'de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (13).

**Tablo 1.** *Acinetobacter baumannii* şuşlarının tanımlanmasında kullanılan biyokimyasal testler.

Test	<i>A.baumannii</i>
Oksidaz	-
Katalaz	-
44°C’de üreme	+
37°C’de üreme	+
Karbonhidratlardan asit oluşturma	+
Hareket	-
Jelatin hidrolizi	-

### 2.3.1. *Acinetobacter* Türlerinin İdentifikasyonunda Kullanılan Testler

#### 2.3.1.1. EMB Agarda Üreme Özellikleri

EMB besiyeri MacConkey agar gibi kullanılır. İçerdiği boyalar Gram olumlu ve bir kısım Gram olumsuz bakterilerin üremesini inhibe eder. Gram olumsuz bakterilerin üremesi için kullanılan ayırtıcı besiyeridir. Laktoz ve sükröz üzerine etki eden bakteriler asit oluştururlar. Boyalar bu ortamda presipite olurlar. Bunun sonucunda besiyerinde mor renkte bakteriler oluşur (14). Bakterinin EMB agarda üreyebilme yeteneğini incelemek için, agar plakların yüzeyine ekim yapılır ve 24–48 saat inkübe edilir. Zayıf üreyen şuşlar ise ya geniş bir alana dağılmış, zayıf, tespit edilmesi zor koloniler oluşturur ya da hiç üremez.

**Resim 1.** EMB agarda görülen *A.baumannii* kolonileri



#### **2.3.1.2. Pozitif Sitokrom Oksidaz Reaksiyonu**

Kanlı agar ya da diğer temel izolasyon ortamında üretilen herhangi bir Gram olumsuz basil kolonisinin sitokrom oksidaz testi pozitif ise non-fermentatif olma ihtimali düşünülmelidir. Bununla birlikte bütün oksidaz pozitif, Gram olumsuz basiller nonfermenter değildir. Bu yüzden Triple Sugar-Iron Agar (TSI) ya da Krigler Iron Agar (KIA) ile glukoz kullanımı test edilmelidir (15). Negatif reaksiyonun belirlenmesinde bir parça filtre kâğıdı üzerine damlatılmış reagent ile saf olduğu bilinen plaktan birkaç koloni alınarak karıştırılır ve 10 saniye içinde koyu mavi bir renk oluşumu gözlenmezse bu bir negatif reaksiyonun göstergesidir.

#### **2.4. Risk Faktörleri**

Toplum kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarında yaş ve alkol-sigara kullanma alışkanlıkları önemli rol oynamaktadır (16). Potansiyel risk faktörleri ise yaşlılık, immün baskılanma, cerrahi invazif girişimler, antimikrobiyal ajanların kullanımı, hastane ve yoğun bakım ünitelerinde kalma süresinin uzunluğudur (9). *Acinetobacter* türleri çoğunlukla kommensaldir, ama bazen nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *A.baumannii* çoğunlukla aletle-ilişkili enfeksiyonlarda kan, balgam, deri, plevral sıvı ve idrardan izole edilmektedir. Nozokomiyal pnömoniye yol açan *Acinetobacter*'ler çoğunlukla oda nemlendiricileri ve buhar makinalarından kaynaklanmaktadır. *Acinetobacter* bakteriyemisi olan hastalarda hemen her zaman enfeksiyonun kaynağı intravenöz kateterlerdir. Yanık veya bağışık yetmezliği olan hastalarda *Acinetobacter* fırsatçı bir patojendir ve sepsise yol açabilir.

*Acinetobacter* suşları çoğunlukla antimikrobik ilaçlara dirençlidir ve enfeksiyonun tedavisi güç olabilir. Bu yüzden hastanın geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü bilinmelidir (7).

## **2.5. Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlar**

*Acinetobacter* spp.'ler doğada yaygın bulunurlar. İnsanda deri florasında yer aldıklarından klinik örneklerden izole edilebilirler. Zaman zaman fırsatçı patojen bakteriler olarak enfeksiyon yaparlar (17). *A.baumannii*, yoğun bakım ünitesinde şiddetli hastane enfeksiyonlarından sorumlu, önemli bir fırsatçı patojen bir bakteridir (9). Genitoüriner sistem enfeksiyonları (kateter uygulamasına bağlı sistit ve piyelonefrit gibi), intrakraniyel enfeksiyonlar (cerrahi girişimlerden sonra görülen menenjit gibi), solunum sistemi enfeksiyonları (entübasyon ve trakeostomi sonrası), yumuşak doku enfeksiyonları oluşturduğu fırsatçı enfeksiyonlardandır (17). Ayrıca bu bakterilerin yatak çarşafı, perdeler, hasta dosyaları, kapı kolları gibi ortamlarda uzun süre canlı kalabilmelerinin hastane enfeksiyonları açısından önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (18). *Acinetobacter* türlerinin hastane personelinin %15-33'ünde ellerinde kolonize olduğu, bu kökenleri hastalara ve ekipmanlara aktardıkları gösterilmiştir (19).

## **2.6. Toplum Kaynaklı İnfeksiyonlar**

*A.baumannii* çoğunlukla yatan hastalarda daha sık karşılaşılan bir patojen olmasının yanı sıra toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar da oluşturabilmektedir. Son 30 yılda 86 toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömoni olgusu tespit edilmiştir ve bunların da çoğunluğu sıklıkla Avustralya ve Asya'da rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar organizmanın farengiyal taşıyıcılık, agresif pnömoni, yüksek fatalite vaka oranı, alkolizm ve kanserle ilişkili olmasıyla karakterizedir (4,20).

## **2.7. Epidemiyoloji**

*Acinetobacter* türleri hayvanlarda ve cansız varlıklarda yaşamlarını sürdürebilen, sıklıkla topraktan izole edilen, toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda ender rastlanılan ancak nozokomiyal enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen, antibiyotiklere dirençli bakterilerdir (21). Sağlıklı insanlarda normal deri florasında genelde düşük yoğunlukta, kısa süreli olarak bulunabildikleri belirlenmiştir. *A.baumannii*'nin hastanede yatan hastalarda deri kolonizasyonunun %40'ın üzerinde olduğu rapor edilmiştir (22). Hastane personelinin, deri kolonizasyonu olan hastalara teması mikroorganizmanın yayılımında önemli rol oynar (23).

Avrupa ve ABD'deki yoğun bakım ünitelerinde Gram olumsuz infeksiyonların %2-%10'undan sorumlu tutulmaktadır (24).

## 2.8. Patogenez

*Acinetobacter* cinsi bakteriler genel olarak virulansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizmaları normal olan bireylerde infeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır (5,19). Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir (1). Malignite, yanık, konağın savunma sistemini baskılayan durumlar ve konağın yaşı infeksiyon gelişimini kolaylaştıran bazı faktörlerdir. Ağır cerrahi girişim, uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, uzun süreli antibiyotik kullanımı, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, idrar sondası, endotrakeal tüp ve trakeostomi varlığı başlıca risk faktörleridir. Son 30 yıldır hastane ortamında yeni, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz kullanımı, hem *Acinetobacter* türleri ile gelişen hastane infeksiyonu oranını arttırmış hem de bu bakterilerde birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişmesine neden olmuştur. Antibiyotik kullanma alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin katkısı ile antibiyotik direnci hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir (5,19).

*Acinetobacter* cinsi bakteriler genel olarak düşük virulanslı olarak kabul edilse bile bunun yanında virulanstan sorumlu faktörler de vardır;

**a.Polisakkarit kapsül:** L-ramnoz, D-glikoz, D-glukronik asit, D-mannozdan oluşur ve bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve fagositozdan korur. Ek olarak intravenöz kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

**b.Fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit:** İnsan epitelyum hücrelerine adheransı güçlendirir.

**c.Lipopolisakkarit ve lipid A:** Hücre duvarında bulunan lipid A potansiyel toksik etki göstererek patojeniteyi artırır.

**d.** Dokulardaki yağlara zarar verebilen enzimleri üretirler.

**e.** Aerobaktin ve siderofor gibi demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir (25).

f. Virülanstan sorumlu önemli bir faktör de slime oluşturmalarıdır. *Acinetobacter*'lerin yaklaşık %14'ü slime oluşturmaktadır. Slime nötrofillere karşı sitotoksisite ve peritoneal eksudaya nötrofil migrasyonunun inhibisyonunda önemli rol oynar (9,26).

## 2.9. *Acinetobacter* İnfeksiyonlarında Klinik Tablo

*Acinetobacter* spp.'ler doğada yaygın bulunurlar. İnsanda deri florasında yer aldıklarından klinik örneklerden izole edilebilirler. Zaman zaman fırsatçı patojen bakteriler olarak infeksiyon yaparlar (17). *A.baumannii*, yoğun bakım ünitesinde şiddetli hastane infeksiyonlarından sorumlu, önemli bir fırsatçı patojendir (9). Yanık, immün süpresyon ve malignite gibi altta yatan ciddi hastalığı olanlarda veya major cerrahi veya travma geçiren özellikle immün kompromize hastalarda çoğunluğu pnömoni olan ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. Yaptığı diğer fırsatçı infeksiyonlar; bakteriyemi, peritonit, üriner sistem infeksiyonları, cerrahi yara, menenjit, endokardit, deri ve göz infeksiyonlarıdır (27). Özellikle hastane yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardaki ventilatör-ilişkili pnömoni başta olmak üzere nozokomiyal pnömoni ajanı olarak da baskın role sahiptir (9,28).

### 2.9.1. Bakteriyemi

Kan örneklerinin deri florası ile kontaminasyonu ile gerçek bakteriyeminin ayırımı oldukça zor olması rağmen, günümüzde yetişkin hastalarda gelişen bakteriyemiye neden olan en yaygın *Acinetobacter* türü *A. baumannii*'dir (9). Aynı zamanda *A.baumannii* antibiyotiklere karşı çoğul direnç gösterip tedavide güçlüklerle yol açarak yüksek mortalite oranlarıyla seyretmektedir. Artan tıbbi ve teknolojik imkanlara, antimikrobiyal tedavilere rağmen bakteriyemi mortalitesi oldukça yüksektir (29,30). *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite oranları %17-52 olarak rapor edilmiştir (31).

### 2.9.2. Solunum Yolları İnfeksiyonları

*Acinetobacter* infeksiyonunun en sık ve en önemli şekilde insan vücudunda kolonizasyon yaptığı yer solunum yollarıdır. Kolonizasyonunun burun delikleri, nazofarenks ve trakeostomi yerinde olduğu rapor edilmiştir (22). Yapılan bir çalışmada *A.baumannii*'nin nozokomiyal pnömonilerin %3-26'sını oluşturduğu görülmüştür (32). Nozokomiyal *Acinetobacter* pnömonisinin predispozan faktörleri; endotrakeal entübasyon, trakeostomi, daha önceden uygulanan antibiyotik tedavisi, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, geçirilmiş cerrahi ve altta yatan pulmoner hastalıktır (33).

### 2.9.3. Menenjit

*Acinetobacter*'lere bağlı menenjitler nadir görülen ancak mortalitesi %34–54 arasında değişen önemli infeksiyonlardır. Yoğun antibiyotik kullanımı, ventrikülostomi, beş günden fazla tutulan ventriküler kateterler ve beyin omurilik sıvısı fistülleri gibi risk faktörleri menenjit gelişiminde etkilidir (19).

### 2.9.4. Üriner Sistem İnfeksiyonları

Üriner sistem infeksiyonları; genellikle yaşlı, yoğun bakım ünitesinde kalan, uzun süredir sondalı ve böbrek taşı olan erkek hastalarda görülmektedir. Avrupa'da 228 hastanenin katıldığı bir nokta prevalans çalışmasında, *Acinetobacter* cinsi bakterilerle gelişen üriner sistem infeksiyonları %1,8 oranında bildirilmiştir (34). Alt üriner sistemde kolonize olmasına rağmen nadir olarak invaziv olabilir. Bununla birlikte mesane kateteri ve böbrek taşına bağlı sistit ve pyelonefrit rapor edilmiştir (35).

### 2.9.5. Diğer İnfeksiyonlar

*A.baumannii* venöz kateter kaynaklı selülitte neden olabilir ve travmatik yanıklarda kolonize olarak doku infeksiyonlarına sebep olabilir (35). Doğal ve prostetik kapak endokarditinde tanımlanmış olan *A.baumannii* aynı zamanda osteomyelit, septik artrit, pankreatik ve karaciğer abselerinden de rapor edilmiştir (9,35)

### 2.10. Mortalite ve Morbidite

*A. baumannii* ile gelişen infeksiyonlarda antibiyotiklere olan direnç önemli sorunlar yaratmaktadır. *Acinetobacter* türleri, deri ve mukoza kolonizasyonları sonrasında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olarak hastane infeksiyonları içinde ayrı bir önem kazanmaktadır. (5,12). Araştırmacılar *A. baumannii* infeksiyonlarının mortalitelerle ilişkili



olduğu ile ilgili bulgulara ulaşmasına rağmen, bazıları bu sonuçların sadece *A. baumannii* infeksiyonu veya kazanımına bağlı olmadığını, kritik hastaların birçok etmeden etkilenebileceğini ve bundan dolayı ölümlerin arttığı düşünülmektedir. *A. baumannii*'ye bağlı genel mortalite oranı %7,8–23 iken, yoğun bakımlarda bu değerler %10–43 arasında değişmektedir (36-41). Bakteriemi, *Acinetobacter* infeksiyonu sırasında sık görülen, mortalitesi yüksek bir durumdur. En sık kaynak, solunum sistemi infeksiyonları ve intravenöz kataterlerdir. *Acinetobacter*'lere bağlı menenjitler nadir görülen ancak mortalitesi %34–54 arasında değişen önemli infeksiyonlardır. Yoğun antibiyotik kullanımı, ventrikülostomi, beş günden fazla tutulan ventriküler kateterler ve beyin omurilik sıvısı fistülleri gibi risk faktörleri menenjit gelişiminde etkilidir (19).

## 2.11. Klinik Antimikrobiyal Direnç

*A. baumannii* suşlarına bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi 1980'li yıllardan itibaren ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve hastane infeksiyonlarında çoğul dirençli etken olarak izole edilmeye başlamıştır (42). *Acinetobacter*'lerde türler arasında antibiyotik direnç genlerinin transferinde konjugasyon mekanizması önemli rol oynar (9,43). Plazmidler ve transpozonlar çoğu prokaryot organizmalar ve *Acinetobacter* türlerinin biyolojisinde önemli rol oynarlar. *Acinetobacter*'lerin %80 oranında farklı büyüklüklerde çok sayıda plazmid taşıdıkları bildirilmektedir. Sadece birkaç çalışmada; direnç genlerinin plazmid aracılığı ile transferi gösterilmektedir. Ayrıca kromozomda lokalize transpozonlar aracılığıyla çoğul antibiyotik direnç geninin taşındığı rapor edilmiştir (9). *Acinetobacter* infeksiyonları 1970'li yıllarda ampisilin, ikinci jenerasyon sefalosporinler, minosiklin, kolistin veya gentamisin gibi antimikrobiyallerle kolaylıkla tedavi edilebiliyordu. 1980 ile 1990 yılları arasında multidrug-resistant *A. baumannii* (MDR-AB) ve karbapenem-resistant *A. baumannii* (CR-AB) insidansının artmasını takiben *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavinin zorlaştığı görülmüştür (44).

*Acinetobacter* türleri içsel direnç mekanizmaları taşımaktadır ve yüzey porinlerinin özelliği dolayısıyla birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Bu cinsin en önemli özelliği sulbaktam başta olmak üzere betalaktam inhibitörlerine duyarlı olmasıdır. *Acinetobacter* kökenlerinde bulunan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'den bildirilmiştir. GSBL türü direnç *Acinetobacter* türleri arasında çok az bildirilmekle birlikte ülkemizde ilginç olarak izolatların yaklaşık %40'ında PER-1 enzimi (GSBL) bulunmaktadır ve bu izolatların sulbaktam içeren kombinasyonlara duyarlılığı da

azalmaktadır (15). *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisi, bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olmasından dolayı oldukça güçtür. Karbapenemler, sulbaktam ve kolistin en etkili antibiyotikler olarak görünmektedir (45).

*A.baumannii*'de diğer bir sorun da multi-drug resistant (MDR) ve pan-drug resistant (PDR) tanımlamalarıyla ilgili sorundur. *A.baumannii*'de MDR terimi ile ilgili olarak bugün standart bir tanımlama yoktur. Kökenin tedavide kullanılan kinolon, sefalosporin ve karbapenem gibi antibiyotik sınıflarından üçüne veya daha fazlasına direnç göstermesi durumunda MDR terimi kullanılır. Test edilen standart antimikrobiyal ajanların kolistin dışında tümüne dirençli olan *A. baumannii* suşlarında panrezistan terimi kullanılmıştır, ancak bu tanımlamalarla ilgili olarak çok çeşitli varyasyonlar da bulunmaktadır (46,47,48).

Çoğul ilaç dirençli *A. baumannii* için yapılan *in vitro* çalışmalarda polimiksin B veya kolistin+imipenem veya rifampin veya azitromisin; polimiksin veya kolistin+imipenem+rifampin; rifampin+azitromisin; sulbaktam+rifampin veya azitromisin veya kinolon kombinasyonlarının etkinliği gösterilmiştir (49-54). Kombinasyon tedavilerinde *in vitro* sinerji testleri yol gösterici olabilir (55).

### **2.11.1. Beta Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizması**

Bu grup antibiyotikler ortak beta-laktam halkası ile antibakteriyel etkilerini gösterirler. Başlıca beta-laktam antibiyotikler: Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlardır. Bakteri hücre duvarının sentezini bozarak bakterisidal bir etki oluştururlar. En önemli etkileri bakteri duvarında ayrı ayrı duran peptidoglikan komponentlerin birleşmesini sağlayan transpeptidasyon olayının aktivatör enzimi transpeptidazın aktivitesini bloke etmesidir (56).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç dört farklı mekanizma ile gelişmektedir;

- Beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması,
- Beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi,
- Penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler ve
- Eflüks pompasının aktive olması.

Genellikle bu mekanizmaların bir arada işlemesi sonucu direnç gelişimi gözlenmektedir (34).

*Acinetobacter* kökenlerinde beta-laktam direnci büyük ölçüde beta-laktamaz enzimlerin varlığına bağlıdır. Bu bakterilerde 1980'lerin sonunda %81'e varan oranlarda beta-laktamaza bağlı beta-laktam antibiyotik direnci bildirilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinde kromozomal beta-laktamazlar sefalosporinaz aktivitesi gösteren enzimlerdir. Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının %98'inde sefalosporinaz aktivitesi gösterilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinde GSBL olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'den bildirilmiştir (57).

*Acinetobacter* spp.'ler genellikle penisilinleri etkileyen TEM-1, TEM-2 ve CARB-5, sefalosporinleri etkileyen ACE 1-4 gibi beta-laktamazlara sahiptirler (45). PBP'lere afinite azalması önemli bir direnç gelişme mekanizmasıdır (58).

ACE-1, ACE-2, ACE-3 ve ACE-4 enzimleri ise sefalosporinaz ve az bir miktar penisilinaz aktivitesine sahip bulunmaktadır. Fakat aztreonam, seftazidim ve sefotaksimi hidrolize edici aktiviteleri bulunmamaktadır. En güçlü aktiviteleri sefaloridin ve ACE-4 hariç sefradine karşı görülmektedir. ACE-1, en geniş etki spektrumlu sefalosporinaz olarak değerlendirilmektedir (9).

Karbapenem direncinin ise en önemli nedeni beta-laktamaz aktivitesidir. Karbapenemazlar kromozom ve plazmid kontrolünde üretilebilirler. Karbapenemler metallo-beta-laktamazlara duyarlıdır ve bu enzimler tarafından hidrolize edilirler (58). *Acinetobacter baumannii* suşlarında en sık bildirilen metallo-beta-laktamazlar; IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-9 ve oksasilinazlar; OXA-58, OXA-24 olarak belirtilmiştir (59).

### **2.11.2. Kinolonlara Karşı Direnç**

Kinolon türü antibiyotikler geniş spektrumlu ajanlar olup hem toplum kökenli infeksiyonlarda hem de hastane kökenli infeksiyonlarda sık kullanılmaktadır. Ancak bu ajana karşı hızla direnç gelişmektedir (60). Diğer birçok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir.

Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir:

1. Hedef enzimde değişiklik oluşması
2. İlacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir.

Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak Gram olumsuz bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken, Gram olumlu bakterilerde ise topoizomeraz IV tür (61,62).

Mekanizma tam bilinmemesine rağmen *Acinetobacter'* larde 4-kinolonlara kolaylıkla direnç gelişmektedir (8). Diğer organizmalardaki 4-kinolonlara dirençten özellikle *gyrA*

mutasyonları ile oluşan DNA giraz subunitindeki yapısal değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bu gen bölgesinde Gly-81, Ser-83, Ala-84 ve Gln-106'nin yerine değişik aminoasitler geçmesi ile direnç gelişmektedir. Nadir görülen yüksek düzey dirençten ise subunit B'deki değişikliklerin sebebi sonucu oluşan *gry B* mutasyonları sorumludur (9,63).

Başka bir direnç mekanizması ise *Acinetobacter* hücre duvarlarının antibiyotiklere karşı az geçirgen olmasıdır. 4-kinolonlara karşı dirençte dış membrandaki değişiklikler sonucu içeriye alınmanın azalması sorumlu tutulmaktadır (9).

### 2.11.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozidler, *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi mantarlardan elde edilen bakterisidal etkisi olan doğal ya da yarı sentetik antibiyotiklerdir. Son yıllarda *Acinetobacter* türleri arasında aminoglikozidlere direncin artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir (64).

*Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci üç farklı mekanizma ile gerçekleşir:

1. Ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ribozomal hedeflerde değişiklik meydana gelebilir. Etkilerini, mRNA'daki kodonların okunmasını azaltarak ve tRNA antikodonlarındaki bilginin ribozomlarda yanlış okunması ile proteinlerin yanlış kodlanmasına yol açarak gösterirler. Bunun sonucunda bakteri protein sentezi sonlanır. Bu etkinin gerçekleşebilmesi için streptomisin ribozomal 30 S alt birimine bağlanırken diğer aminoglikozidler 30 S ribozom üzerinde birçok bölgeye ve aynı zamanda ribozomun 50 S alt ünitesine de bağlanırlar.
2. İlacın hücreye girişi ve birikiminde azalma ve aktif atım pompaları yolu ile direnç gelişebilir. Aminoglikozidler, bakterilerin dış membranlarındaki porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girer, ancak bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizması ile olmaktadır. Bu işlem Energy- Dependent Phase 1 (EDP 1) ve Energy- Dependent Phase 2 (EDP 2) olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Diğer protein sentezini inhibe eden antibiyotikler bakteriyostatik etki gösterirken, aminoglikozidlerin bakterisidal etki göstermesinin transport esnasında hücre membranında delikler oluşmasına ve sonuçta hücre duvar geçirgenliğinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma solunum zinciri ve lipopolisakarit değişiklikleriyle birliktedir ve tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmaktadır.

3. En önemli direnç mekanizması ise aminoglikozidleri değiştiren enzimlerle, bu antibiyotiklerin amino yada hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştirilmesidir. Toplam üç tip aminoglikozid değiştiren enzim saptanmıştır:
  - a. Aminoglikozid asetiltransferazlar: Aminoglikozidlerin amino grubunu asetile ederler.
  - b. Aminoglikozid fosfotransferazlar: Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu fosforile ederler.
  - c. Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar: Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu adenile ederler (9, 12, 23, 65).

#### 2.11.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Tetrasiklinler naftasenkarboksamid türevi bileşiklerdir. Yapılarında dört halka içerdiklerinden tetrasiklin adını almışlardır. Hepsinde karboksamid ortak yapısı vardır. R, R1, R2 ve R3 pozisyonuna farklı kökenlerin gelmesiyle birbirlerinden ayrılırlar. Bakteriyostatik etkili maddelerdir. Bakteriyostatik etkisi bakteri hücrelerinde ribozomların 30S alt ünitelerine reverzibl bir şekilde bağlanarak, protein sentezi inhibisyonuyla meydana gelmektedir. Bu bağlanma sonucu, tRNA-aminoasit kompleksinin ribozom-mRNA kompleksiyle birleşmesi engellenir. Böylece protein sentezinde peptid zincirine yeni aminoasitlerin eklenmesi önlenmektedir (66).

*A.baumannii*'de yaygın olan tetrasiklin direncinin iki farklı mekanizması tanımlanmıştır;

**1. TetA ve tetB spesifik transpozon aracılı eflüks pompaları:** tetB tetrasiklin ve minosiklinin her ikisinin de eflüksünü belirlerken, tetA sadece tetrasiklinin eflüksünü yürütmektedir.

**2. Ribozomal koruyucu protein:** Ribozomları tetrasiklinin etkisinden korur. Tetrasiklin, minosiklin ve doksisisiklinden ribozomları koruyan protein tetM olarak kodlanmıştır. *Acinetobacter baumannii*'de bulunan bu koruyucu protein *S.aureus*'ün tetM proteini ile %100 homoloji gösterir (9, 67).

#### 2.11.5. Polimiksinlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Polimiksinler, *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen bir grup siklik polipeptiddirler. Bu antibiyotikler deterjanlarda olduğu gibi bakteri zarlarına bağlanırlar ve dış zardaki fosfolipid ve lipopolisakkaridlerle etkileşerek hücre geçirgenliğinde artış ve sonunda hücre ölümüne yol açar. Polimiksin B ve E (kolistin) ciddi nefrotoksisite potansiyeli taşırlar (68). Gram olumsuz bakteriler adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla kolistine direnç geliştirebilirler. Kolistin ve polimiksin arasında ise çapraz direnç vardır (69).

#### **2.11.6. Tigesiklin Direnci**

Tetrasiklin grubundan bir glisilsiklin olan tigesiklin, monosiklinin sentetik bir türevidir. Tigesiklin protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek etkisini göstermektedir. Tigesiklin tetrasiklinlerin ribozomlardaki bağlanma noktasına bağlanır. Ancak tigesiklin bu bağlanma bölgesine tetrasiklinden beş kat daha kuvvetli bağlanır. Bu kuvvetli bağlanma tetrasiklinlere karşı gelişen ribozal korunmadan tigesiklinlerin etkilenmemesini sağlamaktadır. Eflüks pompası da glisilsiklinleri hücreden dışarı atmadığı için tigesiklin bu direnç mekanizmasının da üstesinden gelmektedir. Gram olumlu ve Gram olumsuz bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplarda dahil olmak üzere geniş bir etki alanına sahip olmasının yanı sıra, *A.baumannii* dahil birçok dirençli mikroorganizmaya da etkili olduğu gösterilmiştir. Tetrasiklinlere karşı direnç gelişimindeki en önemli mekanizma, genetik olarak aktarılabilen tetrasiklin direnç genlerinin (tet) antibiyotiği dışarı atan eflüks pompası proteinlerinin yapımının sağlanması ve ribozomal korunmadır. Mutasyonlarla oluşacak yeni eflüks pompaları ve ribozomal korunma genleri direnç gelişimini sağlayabilir (70-75).

#### **2.11.7. Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları**

*A. baumannii* izolatları trimetoprim-sülfametaksazol ve kloramfenikole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedirler fakat bu direncin tam olarak neden kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Trimetoprim direncinden, plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (23).

## 2.12. *Acinetobacter* İnfeksiyonlarının Tedavisi

Ciddi nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonlarının, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların tedavisinde güvenilir ve efektif antibiyotik çok azdır (9). Duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının tedavisinde genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler,  $\beta$ -laktam- $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenem grubu antibiyotikler ve kombinasyonla veya tek başına aminoglikozidler kullanılır (4).

Çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* izolatlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçilecek antibiyotikler sınırlıdır; aktivitesi en iyi olan ajanlar polimiksinlerdir (polimiksin B ve polimiksin E). Tigesiklin bazı MDR *A. baumannii* izolatlarına karşı in-vitro ve klinik olarak aktif olan yeni glisilsiklin antibiyotiktir, fakat son zamanlarda tigesikline karşı da direnç rapor edilmiştir (4).

### 2.12.1. Beta-Laktamaz İnhibitörleri ile Kombine Antibiyotikler

Giderek artan oranlarda antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter* infeksiyonlarında sulbaktam ve tazobaktam antibakteriyel anlamda etkindir. (42). Sulbaktam, *Acinetobacter* türleri üzerine bakterisidal etkilidir. Beta laktam antibiyotikle kombine edilmiş sulbaktam (sefoperazon+sulbaktam, ampisilin+sulbaktam) tedavide iyi bir alternatiftir (76). *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktama duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın in vitro intrensek antimikrobiyal etkisine bağlanmaktadır (23).

### 2.12.2. Antipsödomonal Penisilinler

Karboksipenisilin ve ureidopenisilin yapısındaki bu antibiyotiklerin Gram olumsuz basiller üzerine etkinliği aminopenisilinlerden daha fazladır. Tikarsilin ile karbenisilinin etkisi benzerdir, fakat tikarsilinin etkin dozu daha düşüktür (66). Bakteri hücre duvar sentezinin son basamağını inhibe ederek etki gösterirler. Bunlar içerisinde piperasilin ve tikarsilinin beta-laktam inhibitörlü kombinasyonları *Acinetobacter* kökenlerine karşı etkinlik göstermektedir (13).

### 2.12.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler *Cephalosporium* küfünden izole edilen 7-aminosefalosporanik asitten elde edilen  $\beta$ -laktam antibiyotiklerdir. Sefalosporinler Gram olumsuz bakterilere penisilinlerden daha etkilidirler (68). Bu grupta yer alan antibiyotikler hücre duvar sentezinde

rol oynayan PBP'lere bağlanarak sentezi bozarlar ve dozdan bağımsız olarak bakterisidal etki gösterirler. Sefalosporinler dört kuşak altında sınıflandırılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa gidildikçe Gram olumsuz etkinlikte artış görülmektedir. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefaperazonun sulbaktam kombinasyonu, seftazidim ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim *Acinetobacter* infeksiyonlarında etkilidirler (13).

**1. Kuşak Sefalosporinler:** Sefalekssin, Sefalotin, Sefapirin, Sefradin

**2. Kuşak Sefalosporinler:** Sefaklor, Sefuroksim, Sefotetan, Sefoksitin

**3. Kuşak Sefalosporinler:** Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim

**4. Kuşak Sefalosporinler:** Sefepim, Sefpirom (68)

#### **2.12.4. Karbapenemler**

Karbapenemler önemli ve sık reçete edilen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve birkaç istisna dışında neredeyse bütün bakteri gruplarına etkilidir. Bu grubun içerisinde imipenem, meropenem ve ertapenem bulunmaktadır (68). Karbapenemler multidrug dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan güncel antibiyotiklerdir (77). Bununla birlikte karbapenem direnci giderek daha çok rapor edilmekte ve günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. *Acinetobacterler*'de karbapenem direncine yol açan en önemli faktör, dış membran geçirgenlinin azalması ve AmpC beta-laktamaz üretmeleridir (78,79).



### 2.12.5. Kinolonlar

Kinolonlar en yaygın kullanılan antibiyotik sınıflarındandır. Bakteride DNA replikasyonu, replikasyonu ve tamiri için gereken DNA topoizomeraz tip2 (giraz) veya topoizomeraz tip4 enzimlerini inhibe eden sentetik, bakterisidal etkili kemoterapötik ajanlardır (68). Kinolon türü antibiyotikler geniş spektrumlu ajanlar olup hem toplum kökenli infeksiyonlarda hem de hastane kökenli infeksiyonlarda sık kullanılmaktadır. Ancak fazla kullanım sonucu bu ajana karşı hızla direnç gelişmektedir (60).

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (80).

Kinolonlar sentez edildikleri sıraya göre dört gruba ayrılırlar:

**1. Kuşak Kinolonlar:** Nalidiksik asit

**2. Kuşak Kinolonlar:** Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, fleroksasin.

**3. Kuşak Kinolonlar:** Levofloksasin, grepfloksasin, sparfloksasin, travofloksasin.

**4. Kuşak Kinolonlar:** Moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin(13).

Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombine tedavide siprofloksasin sıklıkla kullanılan bir ajandır (1).

### 2.12.6. Aminoglikozidler

Aminoglikozid antibiyotikler aminosiklitol halkaya glikozidik bağlarla bağlanmış amino şekerleri içerir. Streptomisin, neomisin, kanamisin ve tobramisin *Streptomyces* türlerinden, gentamisin ve sisomisin *Micromonospora* türlerinden izole edilir. Amikasin ve netilmisin sırasıyla kanamisin ve sisomisinin sentetik türevleridir. Bu antibiyotikler bakteri dış membranı, hücre duvarı ve sitoplazma zarını geçip sitoplazmada 30S ribozomal proteinlere geri dönüşümsüz bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe ederler.

Ribozomlara bu bağlanma mRNA'nın ribozomdan erken ayrılmasına yol açar ve bunun sonucunda iki etki gelişir: mRNA yanlış okunacağı için anormal proteinler sentezlenir ve protein sentezi kesilir. Aminoglikozidler ribozomlara geri dönüşümsüz bağlandıkları için bakterisidal etkilidir ve *Acinetobacter* türlerine bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılabilirler (68). Son yıllarda *Acinetobacter* türleri arasında aminoglikozidlere direncin artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir.

### 2.12.7. Polimiksinler

Polimiksinler polipeptid katyonik antibiyotiklerdir. Bu sınıfta kolistin ve polimiksin B tanımlanmıştır. 1947'den beri bilinen polimiksinler nefrotoksisite, nörotoksisite ve nöromusküler blokaj gibi önemli toksik potansiyelleri ve yerlerine kullanılabilecek daha az toksik ve daha etkili yeni antibiyotiklerin bulunması ile 1970'li yıllardan sonra kullanımları terk edilmiştir. Ancak son yıllarda çoklu ilaç direnci gösteren Gram olumsuz suşların ortaya çıkması ve bu suşların imipenem dahil birçok antibiyotiğe dirençli iken kolistin ve polimiksin B'ye direnç oranlarının %2-3 gibi çok düşük düzeylerde bulunması nedeniyle polimiksinler tedavi seçeneği olarak yeniden gündeme gelmişlerdir (81). Polimiksin B ve polimiksin E arasında tek aminoasit farkı vardır (82). Polimiksinin B'nin etki spektrumu kolistine benzerdir. Diğer tüm antibiyotik gruplara dirençli olan MDR *Acinetobacter* izolatları polimiksin B'ye intrensek olarak duyarlıdır (83).

### 2.12.8. Tigesiklin

Tigesiklin, tetrasiklinlerle aynı şekilde protein sentezini inhibe eder. Tigesiklinin ribozoma bağlanma afinitesi daha yüksektir ve hücreden atım ve enzimatik modifikasyon mekanizmalarından daha az etkilenir. Etki spektrumları Gram olumlu, Gram olumsuz ve anaeroblara kapsayacak şekilde geniş olmakla birlikte *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Pseudomonas aeruginosa* genellikle dirençlidir (68). *Acinetobacter* türlerinde tetrasiklin direncinden sorumlu tet(A-E) pompalarından etkilenmediği için tetrasiklinlerden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Tigesiklin, geri dönüşlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklinden beş kat daha güçlü olarak bağlanır. Genel olarak bakteriyostatiktir, ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu bildirilmiştir (74).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 100 adet çoğul dirençli *A.baumannii* izolatları ile yapılmıştır.

#### 3.1. Bakterilerin Tanımlanması

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen klinik örneklerin %5 Koyun Kanlı Agar ve EMB agar besiyerlerine ekimleri yapıldı.

##### 3.1.1. Konvansiyonel Yöntemler

Besiyerinde saf olarak üreyen Gram olumsuz, aerob, hareketsiz, diplokok ya da kokobasil morfolojisinde, katalaz pozitif, oksidaz negatif, glukoz ve laktozu fermante etmeyen bakteriler *A.baumannii* şüphesiyle ileri identifikasyon testlerine alındı.

##### 3.1.2. Otomatize İdentifikasyon Yöntemleri

Bakteriler daha sonra otomatize Vitec-2 ( biomeriux, Fransa) identifikasyon sistemi ile tanımlandı. İdentifikasyon için nonfermentatif identifikasyon kartı Vitec-2 (bioMerieux, Fransa) kullanıldı. Vitec-2 ( biomeriux, Fransa) özgülüğü ve duyarlılığı yüksek bir otomatize sistemidir. Bu sistemde organizmaların identifikasyonu için biyokimyasal test ve seçici besiyerlerini mikrolitre oranlarında içeren çok küçük özel plastik kartlar tasarlanmıştır. Vitec-2 (biomeriux, Fransa) otomasyonu, başlangıç inokulum dilüsyonu, dansite değişimi ile kart doldurma ve kart belirleme işlemlerini içermektedir. Vitec-2 (biomeriux, Fransa) kartları 64 kuyucuktan oluşmaktadır. Bu kartlarda barkodlama sistemi ile seviyelendirilmiş ve cihaza girmeden önce kartları alıp tanımlayan “smart taşıyıcı” bilgisayar çipi kullanılmaktadır. Kartlar dolum yerinden okuyucu inkübatöre taşınır ve testin sonunda otomatik olarak bir kutuya atılmaktadır.

## 3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

### 3.2.1. Vitec-2 Sistemi

Vitec-2 (biomeriux, Fransa) sistemi MİK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) değerini tespit edebilen, kolorometrik, bilgisayar destekli bir yöntemdir. Her kart içerdiği antimikrobiyallerin farklı konsantrasyonlarını ve kültür besiyeri olarak Mueller Hinton Broth içerir. Bu AST kartları aslında mikrodilüsyon tekniğinin kısaltılmış ve küçültülmüş bir versiyonuyla çift dilüsyon yaparak MİK değerini tespit eder. Bu sistem 18 saat içinde sonuç alınabilen bir yöntemdir. Vitec-2 (biomeriux, Fransa), AST-N262 (bioMerieux, Fransa) kartları amikasin, ampisilin/sulbaktam, sefepim, sefaperazon/sulbaktam, seftazidim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, netilmisin, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, tetrasiklin, trimetoprim/sulfametoksazol, kolistin ve tigesiklin duyarlılığını test etmektedir. Tüm kartlar  $35.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 'de 3 saat inkübe edilir. Her kart 15 dakikada bir karusel denen inkübatöre alınır ve reaksiyonların okunması için optik sisteme transfer edilir. Tüm inkübasyon periyodu boyunca 15 dakikada bir bilgiler toplanır.

Bu çalışmada kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden eküvyon çubukları yardımı ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon edildi. Daha sonra Gram olumsuz bakterilerin antibiyogramı için plastik (polystyrene) test tüplerine Vitec-2( biomeriux, Fransa) , AST-N262 (bioMerieux, Fransa) kartları konuldu ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda Vitec-2 (biomeriux, Fransa) sistemine yüklendi.

### 3.2.2. Disk Difüzyon Yöntemi

Bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığı Kirby – Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI Ocak-2011 (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M02 ve M07 önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton agar yapıldı (84). Steril, tek kullanımlık, 15 cm çaplı petri plaklarına 4 mm yükseklikte besiyeri olacak şekilde Mueller-Hinton agar kullanıldı. Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon edildi. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı. Plakların kurumasından sonra üretici firmalardan sağlanan antibiyotik diskleri plaklara aplik edildi. Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri kolistin 10 µg ve tigesiklin 15 µg (Bioanalyse, Türkiye) idi. Her *A.baumannii* izolatı için çapı 15 cm olan bir petri kutusu kullanıldı. Petri kutusuna 2 antibiyotik diski yerleştirildi. Petri kutuları 35–

37°C’de, 18–24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Food and Drug Administration (FDA) kriterlerine göre Tablo2’ de belirtildiği şekilde duyarlı (S), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) olarak yorumlandı

**Tablo2.** Tigesiklin ve kolistin dirençlerinin FDA kriterlerine göre belirlenen zon çapları

Antibiyotik	Duyarlı (S) mm	Orta Duyarlı (I) mm	Dirençli (R) mm
Tigesiklin	$\geq 19$	15-18	$\leq 14$
Kolistin	$\geq 13$	11-12	$\leq 11$

En az üç antibiyotik sınıfının tipik antibiyotiklerine dirençli olan *A. baumannii* izolatları çoğul dirençli *A. baumannii* olarak tanımlandı. Bu amaçla kullanılan antibiyotik sınıfları; aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin), antipseudomonal penisilinler (piperasilin, tikarsilin), karbapenemler (imipenem, meropenem), sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson, sefotaksim) ve kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) ve buna ek olarak kolistin, ampisilin/sulbaktam ve/veya tetrasiklinlerdir (tetrasiklin, doksisiklin). Yukarıda sayılan antibiyotik sınıflarından en az üçüne dirençli olan *A. baumannii* izolatları çoğul dirençli *A. baumannii* olarak tanımlandı. Bu suşların kolistin ve tigesikline karşı antimikrobiyal duyarlılıkları E test ve disk difüzyon yöntemleri yapılarak araştırıldı.

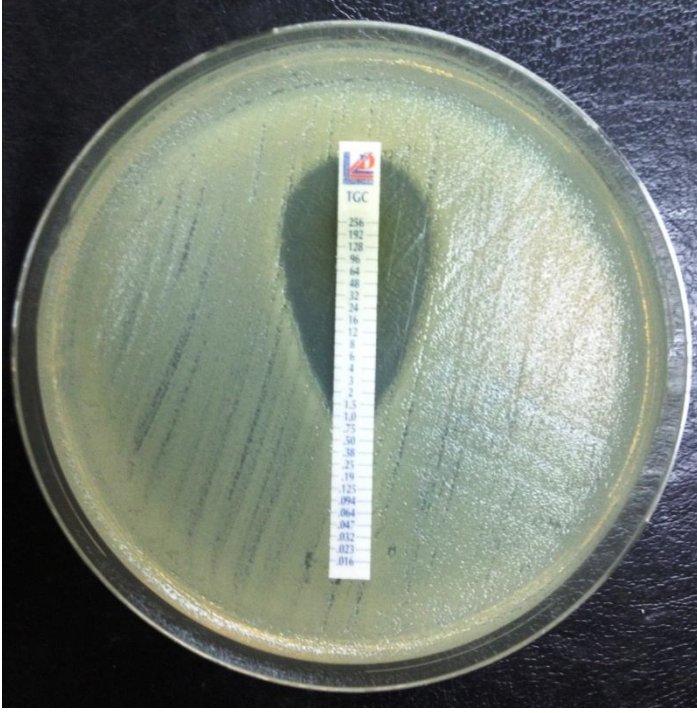
**Resim 2.** Çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi.



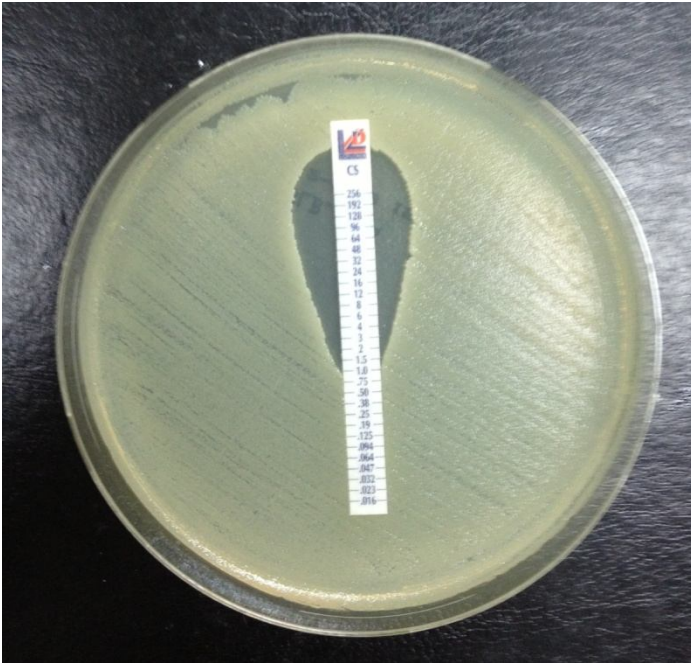
### 3.2.3. E-Test Yöntemi

Disk difüzyon yöntemi ile çoğul dirençli olarak değerlendirilen *A.baumannii* izolatlarının kolistin ve tigesikline duyarlılıklarının MİK düzeyinde saptanması için E-test yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan 100 çoğul dirençli *A. baumannii* izolatının her biri ile steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklıkta süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller Hinton besiyeri içeren 15 cm çapındaki 2 adet plak yüzeyine yaygın ekim yapıldı. Plaklar kurduktan sonra kolistin ve tigesiklin stripleri (Liofilmchem, Italy) yerleştirildi. Plaklar  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, 20-24 saat inkübe edildikten sonra E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktadaki MİK değerleri okunarak kaydedildi. Kolistin için elde edilen MİK değerleri CLSI'nin önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktalardaki MİK değeri  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  olduğunda dirençli,  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  olduğunda duyarlı olarak değerlendirildi. Tigesiklin için CLSI standartları olmadığından FDA standartları kriter alındı. Tigesiklin için E-test Minimum MİK değeri FDA kriterlerine göre;  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$  ise dirençli, 4-6  $\mu\text{g/ml}$  ise orta derecede duyarlı ve  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$  ise duyarlı olarak değerlendirildi.

**Resim 3.** Çoğul dirençli *A.baumannii* suşunun E-test Yöntemi ile tigesiklin direncinin belirlenmesi



**Resim 4.** oęul dirençli *A.baumannii* suşunda E-test yöntemi ile kolistin direncinin belirlenmesi



### **3.3. İstatiksel Analiz**

Yöntemlerin birbiri ile uyumu; her iki yöntemle de duyarlı bulunan izolat sayılarının toplamının, toplam izolat sayısına bölündükten sonra, sonucun 100 ile çarpılması yöntemi ile belirlendi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen çoğul dirençli *A.baumannii* izolatlarının (n:100) 50'si (%50) cerrahi yoğun bakım ünitesinde, 14'ü (%14) anestezi ve reanimasyon bölümünde, 10'u (%10) nefroloji kliniğinde, 6'sı (%6) üroloji kliniğinde, 4'ü (%4) çocuk hastalıkları kliniğinde, 4'ü (%4) enfeksiyon hastalıkları kliniğinde, 4'ü (%4) göğüs hastalıkları kliniğinde, 2 (%2) kardiyoloji polikliniğinde, 2'si (%2) kalp damar cerrahisi kliniğinde, 2'si (%2) jinekoloji kliniğinde, 2'si (%2) onkoloji kliniğinde yatan hastalardan izole edilmiştir. *A.baumannii* izolatlarının soyutlandığı örneklerin gönderildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** *A.baumannii* suşlarının izole edildiği örneklerin gönderildikleri kliniklere göre dağılımı

Klinik	Hasta Sayısı (n:100)	%
Cerrahi Yoğun bakım	50	50
Anestezi	14	14
Nefroloji	10	10
Üroloji	6	6
Çocuk Hastalıkları	4	4
Enfeksiyon Hastalıkları	4	4
Göğüs Hastalıkları	4	4
Kardiyoloji	2	2
Kalp Damar Cerrahisi	2	2
Kadın Doğum	2	2
Onkoloji	2	2
Toplam	100	100

Çalışmaya alınan çoğul dirençli 100 *A.baumannii* izolatının 48'i (%48) balgamdan, 24'ü (%24) kandan, 16'sı (%16) yaradan, 12'si (%12) idrardan izole edilmiştir. İzolatların soyutlandığı klinik örneklere göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.** *A.baumannii* suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı

Örnek tipi	Örnek sayısı	%
Balgam	48	48
Kan	24	24
Yara	16	16
İdrar	12	12

Çalışmamızda çoğul dirençli *A.baumannii* izolatları ampisilin/sulbaktam, piperasilin, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve levofloksasine %100 direnç göstermektedir. Sefaperazon/Sulbaktam'a karşı %80 direnç gösterirken amikasin, gentamisin, netilmisin, trimetoprim/sulfametoksazol ve tetrasikline sırasıyla %81, %73, %55, %56 ve %80 oranında direnç göstermektedir. Tigesikline karşı direnç saptanmamıştır. Kolistine karşı direnç saptanmamıştır ve bütün izolatlar kolistine duyarlıdır. *A.baumannii* antibiyogram sonuçları Tablo 5'de gösterilmektedir.

**Tablo 5.** *A.baumannii* suşlarının otomatize sistem yöntemi ile belirlenen direnç durumları

Antibiyotik	Duyarlı (S)		Orta Duyarlı (I)		Dirençli (R)	
	N	%	N	%	N	%
Piperasilin	-	-	-	-	100	100
Ampisilin/Sulbaktam	-	-	-	-	100	100
Seftazidim	-	-	-	-	100	100
Sefepim	-	-	-	-	100	100
İmipenem	-	-	-	-	100	100
Meropenem	-	-	-	-	100	100
Amikasin	16	16	3	3	81	81
Gentamisin	4	4	23	23	73	73
Netilmisin	16	16	29	29	55	55
Sefaperazon/Sulbaktam	4	4	16	16	80	80
Siprofloksasin	-	-	-	-	100	100
Levofloksasin	-	-	-	-	100	100
Tetrasiklin	20	20	-	-	80	80
Tigesiklin	92	92	8	8	-	-
Kolistin	100	100	-	-	-	-
Trimetoprim/Sulfametoksazol	44	44	-	-	56	56

Çoğul dirençli 100 *A.baumannii* suşunun üzerinde tigesiklinin etkinliği yapılan disk difüzyon yöntemi ile ölçüldüğünde dirençli izolatla karşılaşmamıştır. 16 izolatın (%16) orta duyarlı ve geriye kalan 84 (%84) izolatın ise duyarlı olduğu tespit edildi. Test edilen *A. baumannii* suşlarının 12'si (%12) tigesikline karşı orta duyarlı iken geriye kalan 88 (%88) *A.baumannii* izolatı ise kolistine duyarlı bulunmuştur. Tigesiklin ve kolistinin disk difüzyon yöntemi ile tespit edilen duyarlılık oranları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının disk difüzyon yöntemiyle tespiti

	Duyarlı (S)		Orta Duyarlı (I)		Dirençli (R )	
	N	%	N	%		
Tigesiklin	84	84	16	16	-	-
Kolistin	88	88	12	12	-	-

Çoğul dirençli 100 *A.baumannii* izolatının tigesiklin ve kolistin direnci E-test yöntemi ile araştırıldığında dirençli suşa tespit edilmemiştir. Suşların %100'ü tigesiklin ve kolistine karşı duyarlıdır. E-test ile tespit edilen antimikrobiyogram sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarının E-test yöntemiyle belirlenmesi

	Duyarlı (S)		Orta duyarlı (I)		Dirençli (R )	
	N	%	N	%	N	%
Tigesiklin	100	100	-	-	-	-
Kolistin	100	100	-	-	-	-

*A.baumannii* suşlarında tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarını saptama durumu incelenmiştir. Buna göre tigesiklin için, E-test yöntemi ve Vitec-2 (biomeriux, Fransa) yöntemi ile belirlenen sonuçların %96'sı uyumluysen, E-test ve Disk Difüzyon yöntemleri %92, Vitec-2 (biomeriux, Fransa) ve Disk difüzyon yöntemleri ise %88 oranında uyumlu bulunmuştur. Kolistin duyarlılığı için belirlenen sonuçların birbirine uyumu karşılaştırıldığında ise E-test ve Vitec-2 (biomeriux, Fransa) yöntemleri %100 uyumluysen,

E-test ve Disk Difüzyon yöntemlerinin birbiriyle uyumu %94, Vitec-2 (biomeriux, Fransa) ve Disk Difüzyon Yöntemleri ise %94 oranında uyumlu bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** *A.baumannii* suşlarında tigesiklin ve kolistin duyarlılıklarını saptama durumu

	TİGESİKLİN Pozitif sayı/ Toplam sayı	KOLİSTİN Pozitif sayı/ Toplam sayı
E-TEST	100 /100 (100)	100/100 (100)
VİTEC-2	92/100 (92)	100/100 (100)
DİSK DİFÜZYON	84/100 (84)	88/100 (88)

## 5. TARTIŞMA

*Acinetobacter* türleri aerob, oksidaz negatif, Gram olumsuz kokobasillerdir. Saprofit olarak her yerde bulunabilir, doğada ve hastane ortamında bulunur ve mekanik solunum cihazları gibi nemli yüzeylerde, deri gibi kuru yüzeylerde (Gram olumsuz bakteriler için nadir rastlanır) yaşayabilir (68). Gelişmiş ülkelerde hastane infeksiyonlarının sıklığı %5-10 arasında görülürken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %25'e kadar yükselmektedir (85). *Acinetobacter* türlerinin yoğun bakımlarda, sıklıkla kullanılan mekanik aletlerin yüzeylerinde, hastalarda ve personelde sıklıkla kolonize olmaları ve özellikle yatan hastaların çoğunlukla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları bakterilerin bu birimlerden sıklıkla izole edilmelerine neden olmaktadır (86).

Bunlar içerisinde en sık izole edilen köken *A. baumannii*'dir. *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem çoğul dirençli kökenlerin sayısında artma ve bunun sonucunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır (9,27). Doğada yaygın olarak bulunan *Acinetobacter* türleri özellikle hastane çevresindeki nemli ortamlarda, hatta kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmektedir (87). Hastane infeksiyonları içerisinde Gram olumsuz bakterilerin görülme sıklığı ve dağılımları hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Amerikan Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi (National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) verileri *Acinetobacter* türleri ile gelişen Hİ insidansında önemli artış olduğunu vurgulamaktadır. Buna göre, 1975 yılında görülen Gram olumsuz kaynaklı hastane infeksiyonlarının %1.4'ünü *Acinetobacter* türleri oluştururken, 2003'te bu oran %6.2'ye çıkmıştır (88). Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde Hİ prevalansını belirlemek üzere 1995 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada (European Prevalence of Infection in Intensive Care, EPIC) ise *Acinetobacter* infeksiyonları (%10) yedinci sırada yer almaktadır (89). Türkiye'de yedi üniversite ve bir eğitim hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde ardışık yıllarda yapılmış çok merkezli iki çalışmada hastalardan izole edilen Gram olumsuz bakteriler arasında *Acinetobacter* türlerinin 1999'da (%10.7) dördüncü (65), 2000 yılında ise (%21.9) ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (90).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii*'nin izole edildiği klinikler çeşitlilik göstermektedir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.'nın çalışmasında 2008-2010 senelerinde *A.baumannii* suşlarının en sık izole edildiği birim yoğun bakım ünitesidir (%65). Bunu plastik cerrahi (%7) ve göğüs hastalıkları (%6) takip etmektedir (32). Sesli-Çetin ve ark.'nın yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşları en sık yoğun bakım ünitesinden izole edilmiştir ve bunu da beyin cerrahisi ve ortopedi servisleri takip etmektedir (91). Gaziantep Üniversitesi Tıp

Fakültesi Hastanesinde yapılan bir çalışmada hastanede izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin %55'i yoğun bakım üniteleri, %3.5'i genel cerrahi, %5'i kalp ve damar cerrahisi, %6'sı anestezi ve reanimasyon, %3'ü ortopedi ve travmatoloji, %4'ü göğüs cerrahisi, %1.5'i göğüs hastalıkları, %2.5'i enfeksiyon hastalıkları, %7.5'i pediatri, %7'si beyin cerrahisi ve %5'i diğer servislerde yatmakta olan hastalardan soyutlanmıştır (1).

Trakya Üniversitesi Eğitim Araştırma Uygulama Hastanesi'nde 2001 yılında yapılan çalışmada *A. baumannii* kökenlerinin en sık görüldüğü servisler arasında ortopedi (%25), plastik cerrahi (%17), beyin cerrahisi (%13) ve yoğun bakım ünitesi (%11) yer almaktadır(92). Aynı üniversitede 2008 yılında yapılan çalışmada ise *A. baumannii* izolatlarının en sık görüldüğü servisler arasında reanimasyon (%56), nöroloji (%14), üroloji (%8) yer almaktadır (25). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmada da izolatların çoğunluğu (%55,5) yoğun bakımlardan izole edilmiştir. Yoğun bakım servisleri arasında en fazla (%38,7) Anestezi-Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinden izolasyon yapılmıştır (11). Çalışmamızda çoğul dirençli *A.baumannii* suşları en sık cerrahi yoğun bakım (%50) ünitesinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Bunu %14 oranla anestezi ve reanimasyon ve %10 oranla nefroloji servisleri takip etmektedir. Ayrıca çoğul dirençli *A.baumannii* %6 ürolojiden, %4 kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıklarından, %2 kardiyoloji, kalp damar cerrahi, kadın doğum ve onkolojiden gönderilen örneklerden izole edilmiştir.

Çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının yoğun bakım ünitelerinde ve anestezi ve reanimasyon bölümünde diğer bölümlere göre oranla daha sık izole edilmesinin nedeni burada yatan hastaların enfeksiyonlara olan bu yatkınlıkları, durumlarının kritik olması, altta yatan hastalıklar, birden çok hastalığın olması, komplikasyonların varlığı, savunma mekanizmalarındaki bozukluk, immun sistemin baskılanmış olmasından ve bu hastalara uygulanan mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

*Acinetobacter* suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Villers ve ark.(93) *Acinetobacter* türlerinin sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem, yara yeri, santral sinir sistemi ve septisemi sebebiyle kan dolaşım yolu enfeksiyonuna neden olduklarını ortaya koymuştur. Balcı ve ark.(94)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* %43 solunum sistemi, %24 yara materyali, %14 idrar, %11 kan, %6 beyin omurilik sıvısı ve %1 kateter örneklerinden izole edilmiştir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşlarının en sık izole edildiği klinik örneklerin ilk sırasında balgam (%42) gelmektedir. Bunu yara (%28), idrar (%12), kan (%10), çeşitli vücut sıvıları (%7), beyin omurilik sıvısı (%1) ve vajina salgısı (%1) takip etmektedir. Gaziantep

Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan çalışmada *A. baumannii* izole edilen 200 örneğin %42.5'i trakeal aspirat, %16'sı kan, %10'u yara yeri, %10'u balgam, %8'i kateter, %6.5'i plevra ve %6.5'i idrar örneğidir (1). 2010 senesinde hastanemizde yapılan çalışmada *A.baumannii* en sık balgam örneklerinden (%30) izole edilmiştir. Bunu yara sürüntüsü (%29), kan (%25), beyin omurilik sıvısı (%7), idrar (%5), kateter (%2), endotrakeal tüp (%1) ve boğaz sürüntüsü örnekleri (%1) takip etmektedir (95). Çalışmamızda ise balgam örneklerinden %48, kan örneklerinden %24, yara örneklerinden %16 ve idrar örneklerinden de %12 oranında çoğul dirençli *A.baumannii* suşları izole edilmiştir. Yapılan başka çalışmalarla uyumlu olarak *A.baumannii* suşlarının solunum sistemi örneklerinden daha sık izole edildiği görülmüştür.

Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları 1970'li yıllarda gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak kolayca tedavi edilebilmekteyken, 1971–1974 yıllarında gittikçe direnç artışı görülmeye başlamıştır. Bugün *Acinetobacter* kökenleri sıklıkla, aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir. Geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokinolonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte son on yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* spp. için MİK değerlerinde artış görülmektedir (96).

*A. baumannii* ile oluşan infeksiyonların tedavisi bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle klinisyen için bir problemdir. Tedavide karbapenemler, sulbaktam ve kolistin en etkili antibiyotikler olarak bildirilmektedir (45,97). Fakat bir çok çalışmada karbapenemler de dahil bir çok antibiyotiğe direnç gösteren *Acinetobacter* kökenleri ile oluşan salgınlar bildirilmiştir (98). Karbapenemler bugün için *A. baumannii*'nin sebep olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde altın standart gibi gözükmeyle birlikte, *Acinetobacter* türlerinde dünyada giderek artan karbapenem direnci bildirilmektedir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* ilk olarak 1991 yılında rapor edilmiştir (99).

*A.baumannii*'yle ilgili diğer bir sorun ise etkenin antimikrobiyal direnç durumunun tanımlanması ile ilgili sorundur. Çeşitli çalışmalarda MDR ve PDR *A. baumannii* tanımlaması farklı şekillerde yapılmaktadır. Falagas ve ark. (46) 'nın yaptıkları bir çalışmada, MDR ve PDR *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın biyomedikal literatürde farklı tanımlamaları olduğunu tespit etmişlerdir. Konuyla ilgili 107 adet çalışmanın *A. baumannii* odaklı 50 tanesinde dikkat çekici oranlarda çeşitlilik saptamıştır. Buna göre çalışmaların büyük bölümünü kapsayan 24'ünde, en az üç antibiyotik ajan sınıfının tipik antibiyotiklerine dirençli

olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır. Test edilen bu antibiyotikler; aminoglikozidler, antipseudomonal penisilinler, karbapenemler, sefalosporinler ve kinolonlar olup, bunlara ek olarak kolistin, ampisilin/sulbaktam ve/veya tetrasiklinler de (doksisisiklin veya minosiklin) gruba dahil edilmiştir. İncelemeye alınan 50 çalışmanın sekizinde ise, çalışmada ise test edilen tüm antibiyotik ajanların hepsine dirençli bulunan suşlar MDR olarak tanımlanmıştır (69). Sonuç olarak, aminoglikozid, antipseudomonal penisilin, karbapenem, sefalosporin ve kinolon sınıfı antibiyotiklerin en az üçüne dirençli olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda kullanılan antibiyotikler ve bu antibiyotiklere direnç durumları şu şekildedir;

Anti-psödomonal aktivite ile geniş spektrum gösteren penisilinlerden olan ve bir üreidopenisilin olan piperasilin Gram olumsuz bakterilere çok etkili bakterisidal bir antibiyotiktir (68). Ülkemizde yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'ye karşı antipseudomonal penisilinlerin etkinliğinin kısıtlı olduğu görülmüştür. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşunda piperasiline direnç 4 sene boyunca gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda *A.baumannii* suşlarının 2008 senesinde %89'u, 2009 senesinde %90'ı, 2010 senesinde %91'i piperasiline dirençli bulunmuştur. Yavuz ve ark. (16)'nin yaptığı çalışmada piperasilin direnci %93 olarak belirlenmiştir. Candevir ve ark. (100) piperasilin direncini %89.8, Erben ve ark. (57) %100 ve Gündüz ve ark. (101) %97.7, Akan ve ark. (102) %99, Demirbakan ve ark. (103) %75, Özlü ve ark. (104) %88 oranında bulmuşlardır. Ayrıca Yaylı ve ark.(105) yaptıkları çalışmada piperasiline %99.5, Toraman ve ark. (106) ise %100 oranında direnç tespit etmişlerdir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesin'nde yapılan çalışmada piperasiline %87.5 oranında direnç tespit edilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen 100 çoğul dirençli *A.baumannii* suşunun %100'ü piperasiline dirençli bulunmuştur. Sonuç olarak piperasilinin bilinçsiz kullanımından ötürü seneler içerisinde *A.baumannii*'nin bu antibiyotiğe direnç kazandığını ve tedavide başka antibiyotiklere yönelmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Bazı seçilmiş penisilinler  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmişlerdir.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri tek başlarına daha az aktiflerken, bazı penisilinlerle kombine edildiklerinde  $\beta$ -laktamaz oluşturan bakteri enfeksiyonlarının bazılarında etkildirler. İnhibitörler duyarlı bakteri  $\beta$ -laktamazlarına (hepsi bu inhibitörlerle bağlanmamakla birlikte) geri dönüşümsüz bağlanır ve inhibe ederler, böylece kombine edildikleri ilaç bakteri hücre duvar sentezini bozar(68). Visalli ve ark. (92) tarafından *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının denendiği bir çalışmada



ampisilin/sulbaktam en etkili kombinasyon olarak değerlendirilmiştir. *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktama duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın invitro, intrinsek antimikrobiyal etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu etki sadece invitro koşullarda değil, klinik uygulamada da geçerlidir. Sulbaktamın PBP-2 ve PBP-1'e klinik olarak ulaşılabilir seviyede bağlandığı bildirilmiştir (57). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalara göre *A. baumannii*'de ampisilin/sulbaktama karşı da giderek artan direnç gözlenmektedir. Kuşçu ve ark.(107)'nin çoğul dirençli *A.baumannii* suşları ile yaptığı çalışmada bakterilerin ampisilin/sulbaktama direnç oranı %85'tir. Arıkan-Akan ev ark.(102)'nin yaptığı çalışmada ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşları bu antibiyotiğe %90 oranında direnç göstermiştir. Gazi ve ark.(108) 2000 yılında %62.1 olan ampisilin/sulbaktam direncini, 2004 yılında %84.7 olarak bildirmişlerdir. Yavuz ve ark.(16)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşları ampisilin/sulbaktama %82 oranında dirençli bulunmuştur. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan çalışmada ampisilin/sulbaktam direnci %74 oranında bulunmuştur (1). Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının %100'ü ampisilin/sulbaktama dirençli bulunmuş mevcut çalışmalarla elde edilen direnç oranları ile uyumludur.

Seftazidim, aminotiazolil grubu yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Tüm vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Antipsödomonal etkinliği ön plandadır. Duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonlarında kullanılabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek direnç oranları bildirilmiştir (109). Sefalosporinlere olan direnç diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi giderek artmaktadır. Çıkman ve ark.(110)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşlarının seftazidime direnç oranı %94 olarak saptanmıştır. Balcı ve ark.(94) seftazidime için gelişen direnç oranını %99 olarak belirlemiştir. Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin çoğul dirençli *A.baumannii* suşları ile yaptıkları çalışmada seftazidime %98 oranında direnç belirlenmiştir. Hastanemizde 2010 senesinde yapılan çalışmada taranan 130 adet *A.baumannii* suşunun %92'si seftazidime dirençli olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının %100'ü seftazidime dirençlidir.

Sefepim, dördüncü kuşak yarı sentetik bir sefalosporindir. Parenteral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Aminotiazolil grubunun varlığı Gram olumsuz etkinliği ve beta-laktamazlara direnci sağlayan bir özelliktir. Üçüncü karbon atomunda N-metilpirolidin bulunması da Gram olumsuz hücre duvarından geçebilme ve beta-laktamaz direnci özelliği sağlar. *Pseudomonas* kökenleri de dahil tüm Gram olumsuz çomaklara, Gram olumlu koklara ve anaeroplara karşı etkilidir (13). Arıkan-Akın ve

ark.(102)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşları sefepime %83 oranında direnç göstermiştir. Balcı ve ark.(94) ve Çıkman ve ark.(110)'nin yaptığı çalışmada sefepime direnç oranı %95 oranında belirlenmiştir. Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında sefepime karşı belirlenen direnç %100'dür. Bu bulgular, sefalosporinlere direncin giderek artmakta olduğunu göstermektedir.

Sefoperazon, antipsödomonal etkili bir sefalosporindir. Sulbaktam ile kombine preparatı olan sefoperazon-sulbaktam ülkemizde yıllardır klinikte kullanılmaktadır. Sulbaktam (penisilonik asit sulfon) yarı sentetik bir madde olup, plazmidik ve kromozom aracılıklı beta-laktamazları inhibe eder ve beta-laktamaz yapımını indüklemeyebilir. Sulbaktamın bizzat kendisinin *Acinetobacter* türleri üzerine inhibitör etkisi vardır. Son yıllarda ülkemizde ve değişik ülkelerde yapılan in vitro çalışmalarda Hİ etkeni enterik ve nonfermentatif çomaklarda duyarlılığı nispeten iyi olan üç-dört antibiyotikten biridir. Ülkemizde yoğun bakımlarda yaygın karbapenemler dahil değişik antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* kökenleri sulbaktam sefoperazon karşı duyarlı bulunmaktadır (111). Fakat bilinenin aksine seneler içerisinde gelişen direnç endişe uyandırıcı boyuttadır. Güzel-kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşları sefoperazon/sulbaktam kombinasyonuna 2008 senesinde %11 direnç gösterirken, 2009 senesinde %22, 2010 senesinde ise %42 oranında direnç göstermiştir. Kuşçu ve ark.(107)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşları sefoperazona %71.1 direnç göstermiştir. Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin çoğul dirençli suşlarla yaptığı çalışmada sefoperazon/sulbaktama %89 oranında direnç belirlenmiştir. Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının sefoperazon/sulbaktama %80 direnç gösterdiği saptanmıştır ve bu değer diğer çalışmalara uygunluk göstermektedir.

İmipenem ve meropenem günümüzde kullanımda olan iki karbapenem derivativesidir. Karbapenemler kimyasal olarak sentetik yada yarı sentetik beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. İmipenem bakteri hücre duvar sentezini inhibe eden bakterisidal bir antibiyotiktir. PBP'lere etkisi hem Gram olumlu hem de Gram olumsuz bakteriler için diğer beta-laktamlardan daha fazladır(13). İmipenem, bir beta-laktam halkası içermekle birlikte, penisilin ve sefalosporinlerden farklı olarak alfa halkasındaki sülfür atomunda metilen yapısı içerir, bu yapı bakteri hücredeki hedef proteinlere bağlanmasını artırır. Bu da etki spektrumunu genişletir ve antibakteriyel gücünü artırır (35).Karbapenemler hemen hemen tüm Gram olumsuz aerop bakterilere etkilidir (112). Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada 2008 senesinde imipenem ve meropenem direnci sırasıyla %53 ve %50 iken, 2009 senesinde iki antibiyotiğe direnç %66, 2010 senesinde ise %83 olarak bulunmuştur. Karbapenemlere karşı giderek artan direnç oranları endişe verici bulunmuştur. Kuşçu ve

ark.(107)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşları %80.2 oranında imipeneme,%81 oranında da meropeneme dirençli bulunmuştur. 2004 yılında Karslıgil ve ark. (113) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada *Acinetobacter* suşlarının imipenem direnci %9.6 oranındayken 2009 senesinde yapılan çalışmada ise %53.5 oranında bulunarak oldukça yüksek bir artış saptanmıştır (1). Bunların dışında dünya genelinde yapılmış, *A. baumannii*'nin karbapenem direnciyle ilgili bir çok çalışma vardır. Bunlardan imipenem ve meropeneme sırasıyla, Yu ve ark. (114) %100 ve %100, Mezzatesta ve ark. (115) %50 ve %59, Rao ve ark. (116) imipeneme %100 oranında direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının imipenem ve meropeneme direnç oranları %100'dür. Karbapenem grubu antibiyotiklerde tespit ettiğimiz direnç diğer çalışmalarla uyumludur.

Aminoglikozidler de *A. baumannii* tedavisinde sıklıkla kullanılan seçenektir ve genellikle kombinasyon tedavisi içerisinde yer alırlar. Aminoglikozidler *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerle kombine edildiklerinde sinerjik bakterisidal etki göstermeleri nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak *A. baumannii* diğer grup antimikrobialer gibi aminoglikozidlere de direnç göstermeye başlamıştır (1). Güler ve ark. (117)'nin yaptıkları çalışmada Gram olumsuz bakteriler arasında aminoglikozidlere (%75) en dirençli mikroorganizmanın *A. baumannii* olduğunu tespit etmişlerdir. Amikasin kanamisinin yarı sentetik türevidir. Gentamisin ve tobramisin inaktive eden enzimlere daha dirençli olduğu için bu ilaçlara dirençli mikroorganizma enfeksiyonlarında kullanılır. Gentamisin çoğu Gram olumsuz bakteri için bakterisidaldir. Gentamisin, diğer ilaçlara dirençli Gram olumsuz bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonlarda kullanılır. Netilmisin ise gentamisin ve tobramisin ile birçok ortak yanı bulunmasıyla birlikte diğer ikisine dirençli bakterilerde netilmisin etkili olabilir (7). Yavuz ve ark.(16)'nin yaptığı çalışmada amikasin ve gentamisin direnç oranları sırasıyla %61 ve %81 olarak belirlenmiştir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada amikasin ve gentamisin direnci 2008 senesinde sırasıyla %71 ve %87, 2009 senesinde %54 ve %83, 2010 senesinde ise %44 ve %90 olarak belirlenmiştir. Erben ve ark. (57) amikasin için %86 ve gentamisin için %96 oranında direnç saptamışlardır. Gazi ve ark. (108) yaptıkları çalışmada 2000 yılında amikasin %20.7, gentamisin %74.1, netilmisine %20.7 oranında buldukları direnci, 2004'te sırasıyla %47.7, %90.1, %62.2 oranlarında ve artmış olarak tespit etmişlerdir. Kuşçu ve ark.(107)'nin yaptığı çalışmada amikasin, gentamisin ve netilmisin direnç oranları sırasıyla %86.8, %96.7 ve %41.4 olarak belirlenmiştir. Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında amikasin, gentamisin ve netilmisin direnci sırasıyla %70, %82 ve %26'dır.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada amikasin, gentamisin ve netilmisin için direnç oranları sırasıyla %46, %42.5 ve %20'dir(1). Çalışmamızda ise amikasin direnci %81, gentamisin direnci %73 ve netilmisin direnci %55 olarak belirlenmiştir. Amikasin ve gentamisinin daha yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak netilmisine göre daha fazla direnç göstermektedir ve aynı zamanda diğer antibiyotik gruplarında olduğu gibi aminoglikozidlerde de giderek artan direnç endişe vericidir.

Nonfermantatif mikroorganizmalarda gözlenen çoklu antibiyotik direnci tedavi güçlüğüne neden olmaktadır. Kinolonlar bu bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde iyi invitro aktiviteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak siprofloksasin başta olmak üzere bu antibiyotik grubuna dünyada ve ülkemizde giderek artan direnç oranları bildirilmektedir. Son yıllarda farklı bakteri türlerine karşı güçlü etkiye sahip olan geniş spektrumlu kinolonlar geliştirilmiştir. Bu yeni jenerasyon ilaçlardan olan levofloksasin ülkemizde son yıllarda klinik kullanımda yerini almıştır. Etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda, siprofloksasinin *A. baumannii*'ye karşı in-vitro etkinliği en iyi olan kinolon olduğunun belirtildiği çalışmaların yanı sıra, levofloksasinin siprofloksasine yakın etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (118).

Ülkemizde kinolonların *A. baumannii*'ye etkinliğini inceleyen çeşitli yayınlarda bu bakterinin kinolonlara direnç geliştirdiği belirtilmiştir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada siprofloksasin ve levofloksasin direnci sırasıyla 2008 senesinde %87 ve %82, 2009 senesinde %86 ve %84, 2010 senesinde ise %91 ve %85 bulunmuştur. Kuşçu ve ark.(109)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında siprofloksasin direnci %96.7, levofloksasin direnci %90.1'dir. Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarıyla yaptığı çalışmada siprofloksasin direnci %88 olarak bulunmuştur. Gazi ve ark. (108) 2000 yılında %55.2 olan siprofloksasin direncini, 2004'te %68.5 olarak, Gülhan ve ark. (119) 2004'te %54 olan siprofloksasin direncini 2006'da %82, Avcı ve ark. (120) 2000-2003 yılında %63 olan direncin 2003-2005 yıllarında %95 olduğunu bildirmişlerdir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada siprofloksasin direnci %88 oranında saptanmıştır(1). Gülhan ve arkadaşları 2004 ve 2006 yıllarındaki direnç değişimlerini izlemek için yaptıkları çalışmada siprofloksasinde %54'ten %82 ye istatistiksel olarak anlamlı direnç artışı saptamışlardır (119). İspanya'da 6 yıllık bir periyotta (1991–1996) 1532 klinik izolatla yapılan bir çalışmada direnç oranlarında siprofloksasin için % 54,4'den % 90,4'e kadar bir artış belirlenmiştir (121). Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının siprofloksasin ve levofloksasin direnci %100 bulunmuştur. Siprofloksasin hem

ampirik tedavide hem de çoklu dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında tedavi seçeneği olmaktan çıkmış durumdadır ve artan direnç oranları endişe vericidir.

Trimetoprim bir antimetabolittir ve bakterinin folik asit metabolizmasını etkiler. Trimetoprim sıklıkla sulfametoksazol ile kombine edilir ve böylece folik asit sentezinin iki basamağında sinerjistik kombinasyon ortaya çıkmış olur. Trimetoprim/sulfametoksazol bir çok Gram olumsuz ve Gram olumlu mikroorganizmaya etkilidir ve akut ve kronik üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ilaçlar arasındadır (68). *Acinetobacter baumannii*'nin trimetoprim/sulfametoksazol direnci ülkemizde ve dış kaynaklı yayınlarda yüksek olarak bildirilmiştir. Çıkman ve ark.(110)'nın yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşları trimetoprim/sulfametyoksazole %41 oranında direnç göstermiştir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşları 2008 senesinde trimetoprim/sulfametoksazole %50 oranında direnç gösterirken, 2009 senesinde %54, 2010 senesinde 88 oranında direnç göstermiştir. Chen ve ark. (20) %75, Jarousha ve ark. (122) trimetoprim/sulfametoksazole %77.5 oranında direnç göstermektedir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılan çalışmada trimetoprim/sulfametoksazole %57.5 oranında direnç bulunmuştur (1). Çalışmamızda çoğul dirençli *A.baumannii* trimetoprim/sulfametoksazole %56 oranında direnç belirlenmiştir.

Tetrasiklinler geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Doksisisiklin ve minoksiklinin *A. baumannii*'e karşı mükemmel etkili olduğunu, ancak tetrasiklinin aynı oranda etkili olmadığını bildirir çeşitli yayınlar vardır. Çalışmamızda bu gruptan sadece tetrasiklinin direnç durumu çalışılmıştır. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada tetrasiklin direnci 2008 senesinde %53, 2009 senesinde %66, 2010 senesinde %86 olarak belirlenmiştir. Balcı ve ark.(94)'nin yaptığı çalışmada tetrasiklin direnci %92 oranında belirlenmiştir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşları %77.5 oranında tetrasikline dirençli bulunmuşlardır(1). Ülkemizde tetrasiklinlerin *A. baumannii* üzerine etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır. İspanya'da 1997-1999 yıllarında yapılan bir çalışmada test edilen *A. baumannii* izolatlarının %85'i tetrasikline dirençli bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen 247 *A. baumannii*'le yapılan 1997-1998 SENTRY çalışmasında tetrasiklin direnci %51 olarak tespit edilmiştir (23). Çalışmamızda ise %80 oranında direnç belirlenmiştir. Böylece tetrasiklinin giderek daha az etkinlik gösterdiği ve direnç kazandığı düşünülmektedir.

Tigesiklin ve kolistin dışındaki tüm antibiyotiklere direnç için "extreme- resistance, extensive resistance" (XDR) terimi benimsenmiştir. Tigesiklin ve kolistin dâhil varolan tüm antibiyotiklere direnç için ise PDR terimleri kullanılmaktadır (123,124).

MDR *A. baumannii* suşları ile oluşan infeksiyonlar sağlık kuruluşlarının yaygın bir sorunu haline gelmiştir. Bu suşların sürekli olarak antibiyotiklere direnç geliştirmeleri sadece bir tek antimikrobiyal ajana duyarlı olan ve giderek mevcut tüm ilaçlara dirençli olan PDR izolatların ortaya çıkmasına neden olmuştur. PDR klinik izolatların sıklığı, bu izolatlarla ilişkili infeksiyonların tedavi seçenekleri ve mortalite ve morbidite oranlarına ilişkin veriler klinik ve halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir (125).

Ülkemizden ve dünyadan veriler ışığında çoğul dirençli bakterilerde alternatif tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu görülmektedir. Çoklu ilaç dirençli Gram olumsuz bakterilerin ortaya çıkışı ve onlarla mücadele için yeni antibiyotiklerin olmayışı, polimiksinlerin yeniden kullanıma girmesine yol açmıştır. Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) klinik uygulamada en çok kullanılan polimiksin türevleridir. Polimiksinler, *Acinetobacter* türleri, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri dahil birçok Gram olumsuz bakteriye karşı etkilidir. Yıllardır dünyada yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ciddi ve sık nefrotoksik-nörotoksik etkileri nedeniyle parenteral kullanımları yaklaşık 20 yıl önce çoğu ülkede kistik fibrozlu hastaların tedavisi haricinde terkedilmiştir.

*P.aeruginosa* ve *A. baumannii* ile oluşan pnömoni, bakteremi ve üriner sistem infeksiyonları dahil ciddi infeksiyonu olan hastaların tedavisinde in-vitro polimiksin verilmesine ilişkin yeni çalışmalar, bu antibiyotiklerin kabul edilebilir etkileri olduğu ve daha önce rapor edilenlere göre daha az toksik etki görüldüğü kanısına yol açmaktadır (69).

Kolistin için CLSI standartları henüz bildirilmemiştir. [Colorado Association of Stormwater and Floodplain Managers](#) (CA-SFM)'a göre kolistin için duyarlılık sınırları şu şekildedir. MİK düzeyi göre MİK  $\leq 1$   $\mu\text{g/L}$  olduğunda duyarlı, MİK  $> 2$   $\mu\text{g/L}$  olduğunda dirençli olarak kabul edilmiştir. Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin yaptığı çalışmada çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında kolistine direnç belirlenmemiştir. Güzel-Kurtoğlu ve ark.(32)'nin yaptığı çalışmada 2008 yılında kolistine direnç belirlenmemişken, 2009 senesinde %6 direnç belirlenmiştir. Gaziantep üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada otomatize sistem ile kolistine direnç saptanmamıştır(1). Bizim hastanemizde diğer çalışmalar uygun olarak çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında otomatize sistem ile yapılan çalışmada kolistine direnç saptanmamıştır.

Disk difüzyon kolistin duyarlılığını ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Ancak kolistinin duyarlılık testlerinin değerlendirilmesinde, çeşitli disk difüzyon ve MİK testlerinin karşılaştırılmasında bazı hatalar gösterilmiştir. MİK'e dayalı yöntemler olarak önerilen E-test, broth mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle tespit edilen kolistin duyarlılıklarının uyumlu olduğu, buna karşılık disk difüzyon yöntemi ile saptanan

değerlerin bu yöntemler ile iyi korelasyon göstermediği ileri sürülmüştür (126). Disk difüzyon metodu *A. baumannii* için hatalı ve tekrar edilmez olarak bulunmuştur (127).

Agar dilüsyon ve broth mikrodilüsyon, bu mikroorganizma için şu anda önerilen en güvenilir duyarlılık test yöntemleridir, ancak birçok klinik laboratuvar için rutin olarak uygulanması pratik bulunmamaktadır (69,127). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarıyla yapılan çalışmada disk difüzyon yöntemi ile kolistine direnç bulunmamıştır(1). Bizim çalışmamızda da disk difüzyon yöntemi ile çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarında kolistine %88 duyarlılık saptanmıştır.

E-test, çeşitli mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını basit ve hassas olarak tespit edebilen alternatif bir duyarlılık yöntemi olarak kabul edilmiş, ancak *A. baumannii* suşlarının kolistin duyarlılık testi için bu yöntem hakkında herhangi bir deneyim henüz bildirilmemiştir (24). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada test edilen *Acinetobacter* izolatlarının E-test yöntemi ile %100'ü kolistine duyarlı bulunmuştur (1). Çalışmamızda da çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının %100'ü kolistine duyarlıdır.

Çoğul dirençli *A. baumannii* infeksiyonunun tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biri de minosiklin derivativesi ve glisilsiklin grubundan bir antibiyotik olan tigesiklidir. Kolistin doza bağımlı nefrotoksitesisi ve bu ilaçla klinik deneyimlerin az olması tedavide tigesiklinin önemini arttırmaktadır. Ülkemizde tigesiklinin *A. baumannii* üzerine etkinliği ile ilgili invitro deneyimler oldukça sınırlı olmasına karşın, tigesiklin oldukça hızlı bir şekilde kullanıma girmiştir. Geniş etki spektrumu ve toksisite bakımından polimiksinlerden daha güvenli olduğundan, Gram olumlu ve Gram olumsuz mikroorganizmalara karşı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1). Tigesiklinin etkinliği 1997 yılından beri yapılan çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Geniş spektrumlu bu antibiyotiğin, çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşları dahil, bir çok bakteriye etkili olduğu gözlenmiştir (75). Tigesiklin için CLSI standart değerleri henüz bildirilmemiştir. FDA ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi (EUCAST), *A.baumannii* ve diğer patojenler için tigesiklin duyarlılık sınır değerlerini yayınlamışlardır; FDA'ya göre MİK  $\leq 2\mu\text{g/L}$  olduğunda duyarlı, MİK  $\geq 8\mu\text{g/L}$  olduğunda dirençli, EUCAST göre MİK  $\leq 1\mu\text{g/L}$  olduğunda duyarlı, MİK  $> 2\mu\text{g/L}$  olduğunda dirençli olarak kabul edilmiştir (1). Hastanemizde kullanılan Vitec-2 ( biomeriux, Fransa) otomatize sisteminde tigesiklin duyarlılık oranları FDA'ya göre belirlenmiştir. Çalışmamızda çoğul dirençli *A.baumannii* suşları tigesikline %92 oranında duyarlı olarak tespit edildi.

Tigesiklinin disk difüzyon yöntemi ile etkinliğinin belirlenmesinde, British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) *A. baumannii* izolatlarında inhibisyon zon çapı  $\leq 19$  mm olduğunda dirençli,  $\geq 24$  mm olduğunda duyarlı, FDA ise zon çapı  $\leq 14$  mm olduğunda dirençli,  $\geq 19$  mm olduğunda duyarlı olduğunu kabul etmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalar, tigesiklinin aktivitesini ölçmek için broth mikrodilüsyon yönteminin uygun olduğunu, E-test ve diskdifüzyon yöntemlerinin ise uygun olmadığını göstermiştir. Tigesiklinin *A. baumannii* üzerindeki etkinliğini disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile test eden çeşitli çalışmalarda disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık oranlarının daha düşük bulunduğu tespit edilmiştir (128). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmaya göre çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının %87.3'ü tigesikline duyarlı bulunmuştur(1). Çalışmamızda ise çoğul dirençli *A.baumannii* suşları disk difüzyon yöntemi ile tigesikline %84 oranında duyarlı bulunmuştur.

Navon-Venezia ve ark. (112), 82 *A. baumannii* suşunu tigesiklin açısından E-test ile değerlendirdiklerinde %66 oranında direnç tespit etmişlerdir (77). Akıncı ve ark. (73), *A. baumannii*'ye karşı tigesiklinin aktivitesini ölçtükleri çalışmada, E-test ile %80.6 oranında duyarlılık bildirmişlerdir (99). Arıkan-Akan ve ark.(102)'nin çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarıyla yaptığı çalışmada tigesikline %7 oranında direnç belirlenmiştir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada *A.baumannii* suşları E-test yöntemiyle tigesiklin duyarlılığı %100 bulunmuştur (1). Çalışmamızda da çoğul dirençli *A.baumannii* suşları E-test yöntemiyle tigesikline %100 duyarlı bulunmuştur.

Lo Ten Foe ve ark. (126) *Enterobacter cloacae* ve *A. baumannii* suşlarında kolistinin etkinliğini Vitec-2 (biomeriux, Fransa), disk difüzyon, E-test, broth mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir.

Broth mikrodilüsyon yönteminin, agar dilüsyon, Vitec-2 (biomeriux, Fransa) ve E-test yöntemleriyle yüksek oranda uyduğunu, disk difüzyon yöntemiyle ise daha az olarak uyduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, Vitec-2 (biomeriux, Fransa) sonuçlarının güvenilir olmadığını, ancak kendilerinin test ettiği suşlarda referans yöntemle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan çalışmada değerlendirmeye alınan *A. baumannii* suşlarında Vitec-2 (biomeriux, Fransa), disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile yapılan kolistin duyarlılık testlerinde her dört yöntem ile %100 oranında duyarlılık saptanmıştır. Vitec-2 (biomeriux, Fransa) antibiyogram kartlarında tigesiklin bulunmadığından, Vitec-2 (biomeriux, Fransa) ile bu antibiyotiklere duyarlılık değerlendirilmemiş ve diğer üç yöntemle tigesiklin direnç oranları %10, %10.5 ve



%12.6 olarak saptandı. Kolistinin, çalışmaya alınan tüm antibiyotikler içinde ve test edilen tüm yöntemlerle *A. baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotik olduğu görülmüştür (1).

Çalışmamızda değerlendirilmeye alınan 100 çoğul dirençli *A.baumannii* suşunda Vitec-2 (biomeriux, Fransa), disk difüzyon ve E-test yöntemleri ile yapılan kolistin duyarlılık testlerinde Vitec-2 (biomeriux, Fransa) ve E-test yöntemlerinde %100, disk difüzyon yönteminde %88 duyarlılık saptandı. Bu üç yöntemle belirlenen tigesiklin duyarlılık oranları ise Vitec-2 (biomeriux, Fransa) için %92, disk difüzyon için %84 ve E-test için %100 olarak bulundu. Kolistinin bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde tüm antibiyotikler içinde çoğul dirençli *A.baumannii*'ye en etkili antibiyotik olduğu görülmüştür. Bu yöntemlerin birbiri ile uyumu istatistiksel olarak analiz edildiğinde ise E-test ve Vitec-2 (biomeriux, Fransa) yöntemlerinde belirlenen duyarlılık oranlarının daha uyumlu olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışmada hastanemizdeki çeşitli servislerde yatan hastalardan soyutlanan çoğul dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı kolistin ve tigesiklin yüksek oranda duyarlı bulunmuşlardır. Bu nedenle çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin dikkatli seçilmesi ve ampirik antibiyotik kullanımına dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir. Aynı zamanda tigesiklin ve kolistin gibi çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak olan antibiyotiklerin belirlenmesinde E-test ve otomatize sistem yöntemlerinin daha uyumlu sonuçlar vererek tedavide daha etkili olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

*A.baumannii* suşlarının en sık izole edildiği servisler cerrahi yoğun bakım ve anestezi servisleridir. En sık izole edildiği örnek tipi ise balgamdır.

Bu sebeple hastane kaynaklı enfeksiyonları engellemek için hastane personeli kişisel hijyenine özen göstermeli ve düzenli olarak alınan ortam kültürleri ile nozokomiyal enfeksiyonların önüne geçilmelidir.

*A.baumannii*'ye hastanemizde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç görülmektedir. Çoğul dirençli *A.baumannii* piperasilin, ampisilin/sulbaktam, seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, siprofloksasin ve levofloksasine %100 oranında direnç tespit edilmiştir.

*A.baumannii* için antibiyotiklere karşı gelişen direnç yeni antimikrobiyallerin kullanıma girmesinin zorunlu kılmıştır. Bu antibiyotiklerden kolistin ve tigesiklin disk difüzyon, E-test ve otomatize sistem yöntemleri ile *A.baumannii*'ye karşı duyarlı bulunmuştur.

Kolistin ve tigesiklinin antimikrobiyal etkinlikleri ile ilgili henüz çok çalışma yapılmamış olmasından ötürü çoğul dirençli *A.baumannii* suşlarının etken olduğu enfeksiyonlarda daha fazla in-vitro çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Çoğul dirençli *A.baumannii* izolatlarının birçok antibiyotiğe dirençli olmasından ötürü klinik durumdaki hastaların tedavisinde kullanılacak antibiyotiğin seçiminde literatür iyi araştırılmalı ve uygun olan antibiyotiğin kullanılması mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır.

Çoğul dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde seçilecek antibiyotiklerin Otomatize sistem ve E-test yöntemi ile belirlenmesinin daha etkili olduğu ve doğru sonuçlar verdiği saptanmıştır.

## KAYNAKÇA

1. Özgür Akın, F.E. Çoğul dirençli *A.baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin E-test, disk difüzyon ve buyyon mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Gaziantep 63s 2009.
- 2.Schreckenberger, P.C., Von Graevenitz, A. *Acinetobacter, Achromobacter, Alcaligenes*. In: Baron EJ, Pfaller MA; Tenover FC, Tenover RH (eds.). Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Pres., s.749–760 (2000) .
- 3.Garrity, G.M., Bell, J.A., Lilburn, T.G. Taxonomic outline of the Procaryotes. Begery's Manual of Systematic Bacteriology. Ed.2. Release 5.0., New York:Springer-Verlag, May 2004.
- 4.Munoz-Price, L., Weinstein, R. *Acinetobacter* Infection. N Engl J Med., 358:1271-81 (2008).
- 5.Speller, D.C.E., Humphreys, H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed. London: Arnold; s.187–229 (1998).
- 6.Bilgin, Y. *Escherichiae coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* ve *Staphylococcus aureus* Suşlarında Çeşitli Aminoglikozidlerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Haseki Araştırma Hastanesi. İstanbul 22s 2006.
7. Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel, J.S., Morse S.A. Jewetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology (Editör: Yenen OŞ) Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, Türkiye s.263-268 (2010).
- 8.Siau, H., Yuen, K.Y., Ho, P.L. Identification of *Acinetobacter* on blood agar in presence of D-glucose by unique browning effect. *J Clin Microbial.*, 36:1404–1407 (1998).

9. Bergogne-Berezin, E., Towner, K.J. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. *Clin Microbiol Rev.*, 9(2):148–165 (1996).
10. Jawad, A., Hawkey, P.M., Heritage, J., Snelling, A.M. Description of Leeds *Acinetobacter* Medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important *Acinetobacter* spp. and comparison with Herellea agar and Holton's agar. *J Clin Microbiol.*, 32(10):2353–8 (1994).
11. Çalışkan, A. *Acinetobacter*lerde direnç ve klonal ilişkinin araştırılması. Uzmanlık tezi. İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi. Malatya 68s 2008.
12. Bonomo, R.A., Szabo, D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 43:49–56 (2006).
13. Yıldırım, İ.H. Sefoperazon-Sulbaktam, İmipenem ve Sefepimin Antibiyoterapi Etkinliklerinin Çoğul Dirençli ve Duyarlı *Acinetobacter baumannii* ile Oluşturulan Deneysel İkili Apse Modelinde Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi. Edirne s.57 2006.
14. Bilgehan, H. Klinik Mikrobiyolojide Tanı. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları 5. Basım, İzmir, 777s. 2009.
15. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn, W.C. Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology; 6'th ed. Lippincott Philadelphia. s.316–355 (2006).
16. Yavuz, M.T., Şahin, İ., Behçet, M., Öztürk, E., Kaya, D. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 20(2):107-110 (2006).

17. Baysal, B. Bakteriyel infeksiyonların patogenezi (Editörler: Mutlu, G., İmir, T., Cengiz, A.T., Ustçelebi, Ş., Tümbay, E., Mete, Ö.). Temel ve klinik mikrobiyoloji'de. 1. baskı. Güneş Kitapevi, Ankara. s.109–12 (1999).
18. Wendt, C., Dietze, B., Dietz, E., Ruden, H. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. J Clin Microbiol., 35(6):1394-1397 (1997).
19. Taşova, Y., Akgün, Y., Saltoğlu, N., Yılmaz, G., Kara, O., Dündar, İ.H. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. Flora Dergisi, 4:170–6 (1999).
20. Chen, M.Z., Husueh, P.R., Lee, L.N., Yu, C.J., Yang, P.C., Luh, K.T. Severe Community-Acquired Pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. Chest, 120(4):1072-1077 (2001).
21. Winn, W., Allen, S.D., Janda, W.M., et al. *The nonfermentative gram negative bacilli. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; s.303-391 (2006).
22. Hartzel, D.J., Kim, S.A., Kortepeter, M.G., Moran, K.A. *Acinetobacter* Pneumonia: A Review. Med Gen Med., 9(3):4-11 (2007).
23. Looveren, V.M., Goossens, H., the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect., 10:684–704 (2004).
24. Richet, H., Fournier, P.E. Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*: A Major Threat Worldwide. Infect Control Hosp Epidemiol., 27:759–761 (2006).
25. Karagöl Ç, Hastane kökenli A.baumannii izolatlarında antibiyotik duyarlılıkları ve imipenem dirençli izolatların genotiplenmesi. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi. Edirne 63s 2008.
26. Obana, Y. Pathogenic significance of *Acinetobacter calcoaceticus*: analysis of experimental infection in mice. Microbiol. Immunol., 30:645–657 (1986).

27. Towner, K. The Genus *Acinetobacter*. Prokaryotes. 6:746–758 (2006).
28. Villegas, M.V., Hartstein, A.I. *Acinetobacter* outbreaks, 1977–2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 24:284–295 (2003).
29. Cisneros, J.M., Reyes, M.J., Pachón, J., et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical and prognostic features. *Clin Infect Dis.*, 22: 1026–32 (1996).
30. Saltoğlu, N. *Acinetobacter baumannii* infeksiyonları ve tedavisi. *Klinik Dergisi*, 20(1): 204-207 (2007).
31. Seifert, H., Strate, A., Pulverer, G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)*, 74(6):304-309 (1995).
32. Güzel-Kurtoğlu, M., Opuş, A., Kaya, M., Keşli, R., Güzelanat, A., Yüksekaya, Ş. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Klinik Örneklerden İzole edilen *Acinetobacter Baumannii* suşlarında Antibakteriyel Direnç (2008-2010). *ANKEM Dergisi*, 25(1):35-41 (2011).
33. Garcia-Garmendia, J.L., Ortiz-Leyba, C., Garnacho-Montero, J., Jime'nez-Jime' nez, F.C., Pe'rez-Paredes, C., Barrero-Almodo'var, A.E., et al. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinic Infect Dis.*, 33:939–946 (2001).
34. Bouza, E., San Juan, R., Munoz, P., et al. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect.*, 7:523–531 (2001).
35. Allen, D.M., Hartman, B.J. *Acinetobacter* Species (Editörler: Mandell, G.L., Bennet, J.E., Dolin, R.). Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia, Churchill Livingstone. 2:2339-2344 (2000).

36. Falagas, M.E., Bliziotis, I.A., Siempos, I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*, 10 (2):R48. Review (2006).
37. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F: Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med.*, 29:471–475 (2003).
38. Garnacho, J., Sole-Violan, J., Sa-Borges, M., Diaz, E., Rello, J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med.*, 31:2478–2482 (2003).
39. Wisplinghoff, H., Perbix, W., Seifert, H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis.*, 28:59–66 (1999).
40. Lortholary, O., Fagon, J.Y., Hoi, A.B., Slama, M.A., Pierre, J., Giral, P., et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.*, 20:790–796 (1995).
41. Garcia-Garmendia, J.L., Ortiz-Leyba, C., Garnacho-Montero, J., Jimenez-Jimenez, F.J., Monterrubio-Villar, J., Gili-Miner, M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. *Crit Care Med.*, 27:1794–1799 (1999).
42. Demirtürk, N., Demirdal, T. Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2):17-21 (2004).
43. Chopeda, B.A., Wise, P.J., Towner, K.J. Plasmid transfer and behaviour in *Acinetobacter calcoaceticus* EBF65/65. *J Gen Microbiol.*, 131:2805–2811 (1985).

44. Chaiwarith, R., Mahatthanaphak, S., Boonchoo, M., Supparatpinyo, K., Sirisanthana, T. Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents*, 22(1):2-8 (2005).
45. Akalın, H. Çoğul dirençli Gram negatif bakteriler (Editörler: Doğanay, M., Ünal, S.). Hastane infeksiyonları 1. baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. s.269–89 (2003).
46. Falagas, M.E., Koletsi, P.K., Bliziotis, I.A. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol.*, 55:1619–1629 (2006).
47. Kwon, K.T., Oh, W.S., Song, J.H., Chang, H.H., Jung, S.I., Kim, S.W., et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, 59(3):525-530 (2007).
48. Hsueh, P.R., Teng, L.J., Chen, C.Y., Chen, W.H., Yu, C.J., Ho, S.W., et al. Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Causing Nosocomial Infections in a University Hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.*, 8(8):827-832 (2002).
49. Rahal, J.J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis.*, 43: 95- 9 (2006).
50. Tascini, C., Menichetti, F., Bozza, S., Favero, A.D., Bistoni, F. Evaluation of the Activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicilli/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 42: 270- 271 (1998).
51. Hogg, G.M., Barr, J.G., Webb, C.H. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug- resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 41: 494- 5 (1998).



52. Giamarellos-Bourboulis, E.J., Xirouchaki, E., Giamarellou, H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diag Microbiol Infect Dis.*, 40: 117- 20 (2001).
53. Yoon, J., Urban, C., Terzian, C., Mariano, N., Rahal, J.J. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem and rifampin against multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 48: 753- 757 (2004).
54. Appleman, M.D., Belzberg, H., Citron, D.M., et al. *In vitro* activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob Agents Chemother*, 44: 1035-40 (2000).
55. Haddad, F.A., Van Horn, K., Carbonaro, C., Aguero- Rosenfeld, M., Wormser, G.P. Evaluation antibiotic combinations against multidrug- resistant *Acinetobacter baumannii* using E-test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 24: 577- 579 (2005).
56. Otkun, M., Akata, F., Teker, B., Aka, F., Tatman-Otkun, M., Tuğrul, M., et al. Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfeks Derg.*, 11(1): 23–7 (1997).
57. Erben, N., Kiremitçi, A., Özgüneş, İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinde Genişletilmiş Spektrumlu Beta-laktamaz ve İndüklenebilir Beta-laktamaz Sıklığının ve Antimikrobiyal Duyarlılığın Değerlendirmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 28(3):135-146 (2006).
58. Chambers, H.F. Other beta-lactam antibiotics (Editörler: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, s.264–72 (2000).
59. Başustaoğlu, A., Özyurt, M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 2:88-93 (1998).

60. Ruiz, J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother*, 51:1109-1117 (2003).
61. Hooper, D.C. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis.*, 7:337-41 (2001).
62. Thompson, J.C. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: A 10 year perspective. *J Antimicrob Chemother*, 43:31-40 (1999).
63. Gür, D. Hİ etkeni Gram negatif non fermantatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 3:33–39 (1999).
64. Bou, G., Cervero, G., Dominguez, M.A., et al. PCR-based DNA fingerprinting (REPPCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.*, 6:635–643 (2000).
65. Bonomo, A.R., Szabo, D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.*, 43:49-56 (2006).
66. Dökmeci, İ. Kemoterapötik ilaçlar (Editör: Dökmeci, İ.). Farmakoloji ilaç uygulamalarında temel kavramlar, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. s.705–786 (1992).
67. Perez, F., Hujer, A.M., Hujer, M.K., Decker, K.B., Rather, N.P., Bonomo, A.R. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(10):3471-3484 (2007).
68. Murray P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller M.A. Tıbbi Mikrobiyoloji (Editör: Başustaoğlu A.Ç.). Atlas Kitapçılık, Ankara. s.199-210 (2010).

69. Falagas, M.E., Kasiakou, S.K. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.*, 40:1333–41 (2005).
70. Bradford, P.A. Tigecycline: a first class glycylycylcline. *Clin Microbiol Newsletter*, 26 163-168 (2004).
71. Garrison, M.W., Neumiller, J.J., Seter, S.M. Tigecycline: an investigational glycylycylcline antimicrobial with activity against resistant-gram positive organisms. *Clin Ther.*, 27:12-22 (2005).
72. Nathwani, D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int. J. Antimicrob Agents*, 25:185-92 (2005).
73. Pullukçu, H., Ulusoy, S. Tigesiklin. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 13(3):3-16 (2008).
74. Çalık, N., Akova, M. Tigesiklin. *Ankem Dergisi*, 21(2):29-33 (2007).
75. Ulusoy S. Tigesiklin. *Ankem Dergisi*, 20(2):117-119 (2006).
76. Williams, J.D. Beta laktamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefaperazon. *Clin Infect Dis.*, 24:494–497 (1997).
77. Navon-Venezia, S., Ben-Ami, R., Carmeli, Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 8:306–313 (2005).
78. Quale, J., Bratu, S., Landman, D., Heddurshetti, R. Molecular epidemiology and mechanisms of Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin Infect Dis.*, 37:214-20 (2003).

79. Urban, C., Segal-Maurer, S., Rahal, J.J. Consideration in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Inf Dis.*, 36:1268–74 (2003).
80. Öztürk, R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Akılcı Antibiyotik Kullanım ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, 31: s.83-100 (2002).
81. Maragakis, L.L., Perl, T.M. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clin Infect Dis.*, 46(8):1254-1263 (2008).
82. Akalın, H. Kolistin. *Ankem Dergisi*, 21(2):26-28 (2007).
83. Zavascki, A.P., Goldani, L.Z., Li, J., Nation, R.L. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*, 60:1206–1215 (2007).
84. Clinical and Laboratory Standards Institute. Antimikrobik Disk Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Onaylanmış Standart M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa 2011.
85. Yüce, A. Hastane infeksiyonlarının önemi (Editörler: Yüce, A., Çakır, N.). Hastane infeksiyonları. Güven Kitabevi, s.3-6 (2003).
86. Mulin, B., Talon, D., Viel, J.F. et al: Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 14(7):569–576 (1995).
87. Javad, A., Seifert, H., Snelling, A.M., Heritage, J., Hawkwy, P.M. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol.*, 36:1938-1941 (1998).

88. Seifert, H., Dolzani, L., Bressan, R., Reijden, T., Strijen, B., Stefanik, D., et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol., 43:4328-4335 (2005).
89. Das, I., Lambert, P., Hill, D., Noy, M., Bion, J., Elliot T. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. J Hosp Infect., 50:110-114 (2002).
90. Aksaray, S., Dokuzoğuz, B., Güvener, E., et al. Surveillance study of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother, 45:695-699 (2000).
91. Sesli-Çetin, E., Tetik, T., Kaya, S., Cicioğlu-Arıdoğan, B. Polimiksin B'nin imipeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı in-vitro aktivitesi. ANKEM Dergisi, 25(2):94-98 (2011).
92. Shokrylanbaran N. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* Kökenlerinde Antibiyotik Direnci ve Antimikrobiyal Sinerjizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne (2001).
93. Villers, D., Espaze, E., Coste-Burel, M., et al: Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology, Ann Intern Med., 129(3):182-189 (1998).
94. Balcı, M., Bitirgen, M., Kandemir, B., Türk-Arıbaş, E., Erayman, İ. Nozokomiyal *A.baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Dergisi, 24(1):28-33 (2010).
95. Aral, M., Doğan, S., Paköz, N.İ.E. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Dergisi, 24(4):215-19 (2010).

96. Alp, E., Esel, D., Yıldız, O., Voss, A., Melchers, W., Doğanay, M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream isolates in a Turkish University Hospital. *Scand J Infec Dis.*, 38:335–40 (2006).
97. Levin, A.S., Barone, A.A., Penço, J., Santos, M.V., Marinho, I.S., Arruda, E.A.G., et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. *Clin Infect Dis.*, 28:1008–11 (1999).
98. Manikal, V.M., Landman, D., Saurina, G., Oydna, E., Lal, H., Quale, J. Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.*, 31:101-106 (2000).
99. Akıncı, E., Mumcuoğlu, İ., Öngörü, P., Bayazıt, F.N., Ersoy, S., Erbay, A., et al. In Vitro Activity of Tigecycline Against *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated From Nosocomial Infections. *Turk J Med Sci.*, 38(6):583-586 (2008).
100. Candevir, A. Hastanemiz Yoğun Bakımlarında Gelişen Bakteriyemilerde Etkenler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana. 40s (2005).
101. Gündüz, A., Coşkun, M., Biçmen, C., Şenol, G., Çimen, P., Kadri-Çırak, A.K., et al. İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 2006 Yılında Soyutulan Gram olumsuz Çomakların Antibiyotik Direnç Oranlarının Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 3:71-77 (2006).
102. Arıkan-Akan, Ö., Uysal, S. Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında tigesiklinin in vitro etkinlik durumu. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 2:209-215 (2008).
103. Demirbakan, H., Dalar, D., Yıldırım, Ç., Öztürk, F., Ongut, G., Yaman, M., et al. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 35:183-188 (2005).

104. Özlü, N. Hastanemizde İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Uzmanlık Tezi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi. Zonguldak. (2007).
105. Yaylı, G., Aksoy, S. Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 33:61-63 (2003).
106. Aşçı-Toraman, Z., Yakupoğulları, Y., Kizirgil, A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* Suşlarında Metallo Beta-Laktamaz Araştırılması. İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*, 19(1):101-105 (2005).
107. Kuşçu, D., Öztürk, B., Tütüncü, E.E., Uslu, M., Gürbüz, Y., Gülen, G., et al. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. Klimik Dergisi, 22(2):48-51 (2009).
108. Gazi, H., Sürücüoğlu, S., Kurutepe, S., İnmez, E., Dinç, G., Özbakkaloğlu, B. Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında İn-Vitro Antibiyotik Direnci. ANKEM Dergisi, 19(3):115-118 (2005).
109. Tünger, A., Çavuşoğlu, C., Korkmaz, M. Antimibiyotikler ve Kemoterapotikler. Asya Tıp Kitabevi, İzmir. s.1-59 (2005).
110. Çıkman, A., Parlak, M., Gültepe, B., Güdücüoğlu, H., Berктаş, M. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının E-test yöntemiyle araştırılması. ANKEM Dergisi, 25(2):79-83 (2011).
111. Öztürk, R. Sefoperazon-Sulbaktam: Yeni Laboratuvar ve Klinik Çalışmalar. Sheraton Otel & Convention Center / Ankara, (2008).
112. Gür, D. B- laktamazlar. Hacettepe Tıp Dergisi, 33(2):102-109 (2002).
113. Karşılıgil, T., Balcı, I., Zer, Y. Antibacterial Sensitivity of *Acinetobacter* Strains Isolated from Nosocomial Infections. J Intern Med Research, 32:436-441 (2004).

114. Yu, Y., Yang, Q., Xu, X.W., Kong, H.S., Xu, G.Y., Zhong, B.Y. Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii* complex in a Chinese hospital. *J Med Microbiol.*, 53:653–656 (2004).
115. Mezzatesta, M.L., Trovato, G., Gona, F. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, 7:4-7 (2008).
116. Rao, R.S., Karthika, R.U., Singh, S.P., Shashikala, P., Kanungo, R., Jayachandran, S., et al. Correlation between Biofilm Production and Multiple Drug Resistance In Imipenem Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Ind J Med Microbiol.*, 26(4): 333-7 (2008).
117. Güler, Ö. Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerde Beta-Laktamaz Varlığının ve Çeşitli Antibiyotik Gruplarına Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum. (2007).
118. Azap, Ö.K., Arslan, H., Ergin, F., İnci, E.K., Yapar, G. *In vitro* activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 58:65-67 (2005).
119. Gülhan, B., Özekinci, T., Atmaca, S., Bilek, H. 2004-2006 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *ANKEM Dergisi*, 21(1):32-36 (2007).
120. Avcı, M., Özgenç, O., Coşkuner, A., Mermut, G., Arı, A. Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri ve En Sık Soyutlanan Mikroorganizmalarda Yıllara Göre Değişen Antibiyotik Direnç Profili. *ANKEM Dergisi*, 21(3):179-183 (2007).
121. Ruiz, J., Nunez, M.L., Perez, J., Simarro, E., Martinez-Campos, L., Gomez, J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 18(4):292–5 (1999).



122. Jarousha, A.A., Qouqa, I.A., Jadba, A.E., Afifi, A.A. *Acinetobacter baumannii* Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. *Iranian J Publ Health.*, 37(3):107-112 (2008).
123. Giske, C.G., Monnet, D.L., Cars, O., Carmeli, Y. On behalf of ReAct-Action on Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 813–21 (2008).
124. Falagas, M.E., Bliziotis, I.A., Kasiakou, S.K., Samonis, G. Outcome of infections due to pandrug-resistance gram-negative bacteria. *BMC Infect Disease*, 5: 24 (2005).
125. Falagas, M.E., Bliziotis, I.A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29:630–636 (2007).
126. Lo-Ten-Foe, J.R., Smet, A.M., Diederens, B.M.W., Kluytmans, J.A.J., Keulen, P.H. Comparative Evaluation of the VITEC-2 (BIOMERIEUX, FRANSA) , Disk Diffusion, Etest, Broth Microdilution, and Agar Dilution Susceptibility Testing Methods for Colistin in Clinical Isolates, Including Heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* Strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(10):3726-3730 (2007).
127. Levin, A.S., Oliveira, M.S. The Challenge Of Multidrug Resistance: The Treatment of Gram-Negative Rod Infection. *Shock.*, 30(7):30-33 (2008).
128. Karageorgopoulos, D.E., Kelesidis, T., Kelesidis, I., Falagas, M.E. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother*, 62:45–55 (2008).

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Kişisel Bilgiler**

Adı, soyadı : Nuriye İsmihan Ece AKKÖK  
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti  
Doğum tarihi ve yeri : 27.09.1985 Kahramanmaraş  
Medeni hali : Evli  
Telefon : 0 (344) 225 00 35  
Faks : 0 (532) 506 62 13  
e-posta : [ismihan.pakoz@gmail.com](mailto:ismihan.pakoz@gmail.com)

### **Eğitim**

<b>Derece</b>	<b>Eğitim Birimi</b>	<b>Mezuniyet tarihi</b>
Yüksek lisans	KSÜ /Tıbbi Mikrobiyoloji ABD.	2013
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Eğitim Fakültesi	2008
Lise	Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi	2004

### **İş Denevimi**

<b>Yıl</b>	<b>Yer</b>	<b>Görev</b>
2010 Şubat-2013 Şubat	KSÜ	Araştırma Görevlisi
2013 Şubat-2013 Haziran	Milli Eğitim Bakanlığı	Öğretmenlik
2013 Eylül- Halen	Özel Özderya İlköğretim Okulu	Öğretmenlik

### **Yabancı Dil**

İngilizce

### **Yayınlar**

1. Doğan SŞ, Paköz NİE, Aral M. Laboratuvarımıza Gönderilen Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Direnç Durumları.2010;40( 4):243-249.
2. Aral M, Doğan SŞ, Paköz NİE. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Acinetobacter baumannii Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Derg 2010;24(4):215-219.
3. Aral M, Paköz NİE, Aral M, Doğan SŞ. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterococcus Faecalis ve Enterococcus Faecium Suşlarının Antibiyotik Direnci. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2011;68(2):85-92.

4. Paköz NİE, Doğan SŞ, Aral M. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. ANKEM Derg 2011;25(2):73-78.
5. Aral M, Aral İ, Ekerbiçer HÇ, Çelik M, Şeriban-Doğan S, Paköz NİE. Marařotu (*Nicotiana rustica* L.) kullanımının lenfosit alt gruplarına etkilerinin araştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg: 2013; 70(1):21-26.

### **Hobiler**

Kitap okuma, Müzik