



T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOĞUL İLACA DİRENÇLİ ACİNETOBACTER BAUMANNİİ
İZOLATLARINDA DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Emine ECEMİŞ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2014



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

**ÇOĞUL İLACA DİRENÇLİ ACİNETOBACTER BAUMANNİİ
İZOLATLARINDA DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine ECEMİŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dilek KILIÇ

KIRIKKALE

2014

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıda belirtilen jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/02/2014

Prof. Dr. Dilek Kılıç
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A. D.
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Birgül KAÇMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak, yetişmemde emeği olan, tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, her türlü yardım ve bilimsel desteği esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Canan Ağalar ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Dilek Kılıç'a teşekkür ederim.

Klinik eğitimimde, bilgi ve becerimin artmasında katkıları ve desteği olan, bu süre boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Sedat Kaygusuz, Sayın Prof. Dr. Ergin Ayaşlıoğlu, Sayın Doç. Dr. Birgül Kaçmaz ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar Gl'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. A. Kürşat Azkur'a teşekkür ederim.

Uyumlu bir çalışma ve yardımlaşma içerisinde bulunduğum tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim Kenan Ecemiş'e, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Emine ECEMİŞ

ÖZET

Emine, E. Çoğul İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Direnç Genlerinin Araştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014.

Acinetobacter cinsi bakteriler, Gram negatif, non fermentatif ve hastalık potansiyeli düşük olan bir mikroorganizmadır (1,2). İnsanlarda hastalıklara en sık yol açan türü *Acinetobacter baumannii*'dir (3,4). Hastalara yapılan invaziv işlemlerin artması Acinetobacter türlerinin yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olarak daha fazla izole edilmesine sebep olmaktadır (5). *A. baumannii* ülkemizde yoğun bakım servislerinde en sık rastlanan Gram negatif enfeksiyon etkenleri arasındadır ve bu izolatlar antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olarak bulunmaktadır (6,7).

Bu çalışmada, Acinetobacter suşlarının yüksek direnç potansiyeline sahip olup olmadıklarının belirlenmesi amacıyla hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2009-2012 yılları arasında izole edilen 94 adet çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* izolatında karbapenemaz enzimini kodlayan OXA genlerinin subgruplarının (OXA 23, OXA 24, OXA 51, OXA 58) ve IMP-1 geninin fenotipik çalışmaların temelinde hangi direnç mekanizmasının yattığının belirlenmesi amacıyla PCR yöntemi ile araştırılması hedeflendi.

Çalışmada, 94 örneğin 89'unda OXA 51, 77'sinde IMP-1, 74'ünde OXA 23, 59'unda OXA 58, 1'inde OXA 24 genleri pozitif olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, hastanemizdeki ÇİD *A. baumannii* izolatlarında OXA 51, OXA 23, OXA 58 ve IMP-1 direnç genlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Ancak, OXA 24 geni oldukça düşük oranda bulunmuştur. Çalışmamız, hastanemizde ÇİD *A. baumannii* izolatlarının epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması açısından bir başlangıç olma niteliğindedir.

Hastanemizdeki *A. baumannii* enfeksiyonlarında direnç durumunun saptanması ile ilgili sonuçlar, direnç gelişimi ve yayılmasının önlenmesi, ampirik antibiyotik seçimi ve etkin tedavi protokollerinin oluşturulmasında büyük öneme sahiptir. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin ileride yapılacak epidemiyolojik çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, oksasilinazlar, çoğul ilaç direnci

ABSTRACT

Emine, E. Investigation of Resistance Genes in Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis of Speciality, Kırıkkale, 2014.

Acinetobacter is a genus of Gram-negative, non-fermentative bacteria which has a low potential of disease (1,2). *Acinetobacter baumannii* is the most common species causing disease in humans (3,4). The increasing number of invasive procedures in intensive care units lead to increased isolation of *Acinetobacter* species as the cause of the infection (5). *Acinetobacter baumannii* is among the most common Gram-negative infectious agents in the intensive care units in our country (6) and these isolates are highly resistant to antibiotics (7).

In this study, 94 multidrug-resistant *A. baumannii* strains which were isolated in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory in our hospital between the years 2009-2012, were included in order to determine whether they have the high resistance potential. PCR method was used to investigate subgroups of carbapenemase encoding OXA genes (OXA 23, OXA 24, OXA 51, OXA 58) and IMP-1 gene in *A. baumannii* isolates to determine the underlying resistance mechanisms of phenotypic studies.

As a result 89 OXA 51 genes, 77 IMP-1 genes, 74 OXA-23 genes, 59 OXA-58 genes, and 1 OXA-24 gene was positive for 94 samples.

In this study, OXA 51, OXA 23, OXA 58 and IMP-1 resistance genes have been shown in multi-drug resistant *A. baumannii* isolates in our hospital. However, OXA 24 genes are found to be quite low. Our study is a beginning for demonstrating the epidemiologic characteristics of multi-drug resistant *A. baumannii* isolates. Results related to detection of resistance patterns has great importance for the prevention of development and spread of resistance, empirical antibiotic selection and the formation of effective treatment protocols in *A. baumannii* infections in our hospital. It is considered that the data obtained from this study will shed light on the future epidemiological studies.

KeyWords: *Acinetobacter baumannii*, oksacilinases, multiple drug resistance

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
ŞEKİLLER.....	IX
TABLolar	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Taksonomi ve Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikleri	4
2.4. Patogenez ve Virülans	5
2.5. Neden Olduğu Enfeksiyonlar	6
2.5.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	6
2.5.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	6
2.5.3. Bakteremi	7
2.5.4. Menenjit	7
2.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları	7
2.5.6. Diğer Enfeksiyonlar	8
2.6. Tedavi.....	8
2.6.1. Beta-Laktam Antibiyotikler	8
2.6.2. Aminoglikozidler	9
2.6.3. Tigesiklin	9
2.6.4. Polimiksinler	9
2.6.5. Sulbaktam.....	10
2.6.6. Rifampisin.....	10
2.6.7. Kombinasyon Tedavileri.....	10
2.7. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları.....	11
2.7.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	11
2.8. <i>Acinetobacter</i> ilişkili Nozokomiyal Enfeksiyonların Önlenmesi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Etik Kurul Onayı	18
3.2. Çoğul İlaça Dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatları	18
3.3. DNA izolasyonu	18
3.4. Primerler	19
3.5. Pozitif Kontrol DNA	20
3.6. Negatif Kontrol.....	20
3.7. PZR Mix	20
3.8. PZR Amplifikasyonu.....	20
3.9. PZR Ürünlerinin Elektroforezi ve Görüntülenmesi	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR

EMB	:	Eosin Methylene Blue
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
HE	:	Hastane Enfeksiyonu
OXA	:	Oksasilinaz
YBÜ	:	Yoğun Bakım Ünitesi
TSI	:	Triple Sugar Iron
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
ÜSE	:	Üriner Sistem Enfeksiyonu
YDE	:	Yumuşak Doku Enfeksiyonu
TPN	:	Total Parenteral Nutrisyon
ÇİD	:	Çoğul İlaç Direnci
PBP	:	Penisilin Bağlayan Protein
MBL	:	Metallo Beta Laktamaz
VİP	:	Ventilatör İlişkili Pnömoni
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PBS	:	Phosphate Buffered Saline
EDTA	:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
TAE	:	Tris-Acetate-EDTA
GSBL	:	Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
V	:	Volt
UV	:	Ultraviole

ŞEKİLLER

Şekil 1. OXA 23 PZR çalışması	26
Şekil 2. OXA 23 jel elektroforez görüntüsü	26
Şekil 3. OXA 24 PZR çalışması 1	26
Şekil 4. OXA 24 PZR çalışması 2	27
Şekil 5. OXA 24 jel elektroforez görüntüsü	27
Şekil 6. OXA 51 PZR çalışması	27
Şekil 7. OXA 51 jel elektroforez görüntüsü	28
Şekil 8. OXA 58 için PZR çalışması	28
Şekil 9. OXA 58 jel elektroforez görüntüsü	28
Şekil 10. IMP-1 için PZR çalışması.....	29
Şekil 11. IMP-1 jel elektroforez görüntüsü	29

TABLolar

Tablo 1. Beta-laktamaz enzimlerin sınıflandırılması	15
Tablo 2. Kullanılan Primerlerin Dizilim Tablosu	19
Tablo 3. OXA 23 için PZR koşulları.....	21
Tablo 4. OXA 24 için PZR koşulları.....	21
Tablo 5. OXA 51 için PZR koşulları.....	22
Tablo 6. OXA 58 PZR koşulları.....	23
Tablo 7. IMP-1 için PZR koşulları.....	23
Tablo 8. <i>Acinetobacter baumannii</i> üremesi saptanan klinik örneklerin dağılımı	25
Tablo 9. Direnç Genleri ve Görülme Sıklığı	29

1. GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıkları, erken tanı konulduğu takdirde akılcı antimikrobik seçimiyle genellikle tedavide başarının sağlandığı bir alandır. Bununla birlikte gerek toplumda gerek ise hastanede kazanılan enfeksiyon hastalıkları akılcı olmayan (yanlış veya gereksiz antimikrobik kullanımı, yanlış doz) antimikrobik kullanılması sonucu dirençli mikroorganizma sorunu artmakta, uygun tedaviye ulaşamayan hastanın tedavi başarısızlığı yanında mortalite oranları da artmaktadır.

Son 20 yıldır gelişmiş ülkelerde, çoğul ilaca dirençli (ÇİD) Gram negatif basillerin neden olduğu hastane enfeksiyonları önemli bir problem oluşturmaktadır (5). Hastane enfeksiyonları (HE) hasta morbidite ve mortalitesini arttırmakta, hastanede kalış süresini uzatarak tedavi maliyetini yükseltmekte ve önemli ekonomik kayba yol açmaktadır (8). HE’da sık olarak saptanmalarının nedenleri, dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoklu direnç kazanabilmeleridir (9,10). HE’da sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar antibiyotik ve tıbbi uygulamalardaki değişikliklere bağlı olarak zaman içinde farklılıklar göstermektedir. Günümüzde uygunsuz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile invaziv girişimlerin artması sonucu, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* türleri, enterokoklar ve *Candida* türlerinde anlamlı artışlar görülmektedir (11). HE salgınlarında en sık izole edilen ve antibiyotiklere en dirençli türlerden biri *A. baumannii*’dir (12). Temel olarak bu bakterideki antibiyotik direnci iki yolla yayılmaktadır: Dirençli soyların klonal yayılması (vertikal yol) ve direnç geninin bakteriler arasında aktarılması (horizontal yol). Direnç durumunun saptanması, direnç gelişimi ve yayılmasının önlenmesinde, ayrıca ampirik antibiyotik seçimi ve tedavi protokollerinin oluşturulmasında bölgesel verileri teşkil edeceği için büyük öneme sahiptir.

Fenotipik çalışmaların temelinde hangi direnç mekanizmasının yattığının belirlenmesi amacıyla ÇİD *A. baumannii* suşlarında genotipik direnç mekanizmalarının (OXA 23, OXA 24, OXA 51, OXA 58 ve IMP-1) araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Taksonomi ve Tarihçe

Acinetobacter cinsinin tarihi 1911 yılına kadar uzanmaktadır. O tarihte Hollanda'lı mikrobiyolog Martinus Beijerinck, kalsiyum-asetat içeren besiyeri ile zenginleştirilmiş topraktan *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılan mikroorganizmayı izole etmiştir (13). Takip eden yıllarda benzer mikroorganizmalar tanımlanmış ve *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum* and *Achromobacter mucosus*'un dâhil olduğu 15 farklı cins ve tür belirlenmiştir (14).

Mevcut Acinetobacter (Yunan dilinde, mobil olmayan anlamındaki akinetos kelimesinden gelmektedir) cins ismi ilk olarak 1954 yılında Brisou ve Prevot tarafından *Achromobacter* cinsi içindeki mobil mikroorganizmaları mobil olmayanlardan ayırt etmek için kullanılmıştır (15). 1968 yılına kadar bu cins isminin kullanımı yaygınlaşmamıştır. Baumann ve arkadaşları kapsamlı bir çalışma yapmış ve yukarıda bahsedilen mikroorganizmaların tek bir cinse ait olduğu sonucuna varmışlardır ve bu cinse Acinetobacter ismini uygun bulmuşlardır ancak fenotipik özelliklerine göre alt sınıflandırma ve tür tespiti yapılamamıştır (16). Bu bulgular sonucunda 1971 yılında resmi olarak Acinetobacter cinsi kabul edilmiştir (17).

Acinetobacter cinsi Moraxellaceae ailesi içinde yer almaktadır ve bu cinste en az 21 tür bulunmaktadır. *A. baumannii* insan enfeksiyonlarındaki en önemli türdür. *Acinetobacter calcoaceticus* (genomik tür 1), *Acinetobacter baumannii* (genomik tür 2), *Acinetobacter pittii* (genomik tür 3), *Acinetobacter nosocomialis* (genomik tür 13), *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex üyesidirler. Bu üyeler yüksek düzeyde genetik benzerlik gösteren genomik türlerdir ve fenotipik olarak ayırt edilmeleri oldukça zordur (1,18).

Acinetobacter bakteremisi saptanan hastalarda *A. baumannii* complex içindeki genomik türlerin klinik sonuçlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada diğer genomik

türlerle kıyaslandığında *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortalitenin daha yüksek ve antibiyotiklere direncin daha fazla olduğu saptanmıştır (19).

Rutin klinik pratikte kesin tür identifikasyonu gerekli olmamaktadır. *A. Calcoaceticus-A. baumannii* complex veya *A. baumannii* kompleks şeklindeki terminoloji klinisyenlerin ve mikrobiyologlar için yeterli olmaktadır. Ancak epidemiyolojik çalışmalar için kesin tür tespitinde pulsed field jel elektroforez, polimeraz zincir reaksiyonu gibi ek tetkikler kullanılabilir (20).

2.2. Epidemiyoloji

Acinetobacter türleri, canlı kalabilmek için gereksinimlerinin oldukça az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmesi nedeniyle doğada toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedir (21). Hastane ortamında uzun süre canlı kalması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *A. baumannii*, Yoğun Bakım Ünite (YBÜ)'lerinde giderek artan oranda HE'ye neden olmaktadır. Aynı zamanda antimikrobiallere karşı kolaylıkla direnç geliştirebilmesi, cansız ortamlarda uzun süre yaşayabilmesi ve kuru ortamlara dayanıklı olması nedeniyle kontrolü zor epidemilere yol açabilmektedir (22,23). Özellikle YBÜ'lerde değişik risk faktörleri bu duruma etkili olmaktadır. Uzun süre hastanede yatmak, cerrahiye takiben endotrakeal tüp takılması, intravasküler, ventriküler veya üriner kateter uygulaması, invaziv alet varlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, parenteral beslenme ve mekanik ventilasyon gibi işlemler *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörü oluşturmaktadır (20).

Pastörize süt, donmuş gıdalar, kümes hayvanı eti, lavabolar, periton diyalizi banyoları, vücut yıkama bezleri, anjiyografi kataterleri, ventilatörler, laringoskoplar, duodenoskoplar ve hastanedeki hava, yastıklar, sıvı sabunluklar gibi birçok kaynaktan izole edilmişlerdir (21). *S. aureus* ile kıyaslandığında kuru cansız yüzeylerde aylarca canlı kalabilmektedir (24). Bir çalışmada *A. baumannii* suşlarının enfekte hastanın taburculuğundan dokuz gün sonra bile hastane yatağından izole edilebildiği gösterilmiştir (25). Özellikle YBÜ'de yatan hastaların dışkılarında ÇİD *Acinetobacter* türleri izole edilmiştir (26).

2.3. Mikrobiyolojik ve Metabolik Özellikleri

Acinetobacter cinsi bakteriler aerobik, pleomorfik, hareketsiz, laktozu fermente etmeyen, indol negatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif, nitratları redükte etmeyen Gram negatif kokobasillerdir (25,27). Acinetobacter cinsi bakteriler üremenin logaritmik fazında kısa, iri, Gram negatif, 1.0–1.5 µm uzunluğunda basil, üremenin duraklama fazında kok veya kokobasil şeklinde görülmektedir. Genellikle düzgün, bazen mukoid, renksiz koloniler oluşturur (28). Kristal viyole boyasını tutmaya yatkın olduklarından yanlışlıkla Gram pozitif kok olarak değerlendirilebilirler (20). Üç şekerli demirli besiyeri (TSI) ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar. Fimbriyaları vardır, flajellaları yoktur (5,29,30). Diğer nonfermantatif bakterilerden ayırmada kullanılacak ilk test oksidaz testidir. Acinetobacter türleri arasında en sık ve en önemli klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir (28). Biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre Acinetobacter tür ayrımı yapılabilmektedir. Glukozu oksitleyen, hemoliz yapmayan ve 44 °C'de üreyebilen köken *A. baumannii*'dir (31).

Genellikle sağlık bakımı yapılan merkezlerde bulunmaktadırlar. Başlangıçta sağlıklı kişilerde düşük patojenik potansiyeli olan bir bakteri olarak değerlendirilmişlerdir. Günümüzde ise HE'de saptanan önemli bir patojen olarak kabul edilmektedirler (25). Acinetobacter cinsi bakteriler immünkompromize hastalarda, özellikle hastanede uzun süre yatanlarda (90 günden fazla), fırsatçı patojen olarak ortaya çıkmaktadırlar (32).

Klorheksidin gibi dezenfektanların yeterli yoğunlukta olmaması, yeterli süre uygulanmaması, biyolojik debris varlığı, ÇİD Acinetobacter olması durumlarında dezenfektanlara dirençten bahsedilebilmektedir (33,34).

Acinetobacter cinsi bakteriler insanda cilt, balgam, idrar, feçes, vajinal sekresyonlar gibi birçok kaynaktan izole edilebilmektedir. Ayaktan sağlıklı erişkinlerde %25'e varan oranlarda ciltte kolonizasyon görülebilmektedir (35). Erişkinlerin %7'sinde ve infantlarda geçici farengeal kolonizasyon görülebilmektedir (36). Hastane personelinin cilt florasında kalıcı olarak taşınan en yaygın Gram negatif mikroorganizmadır (37).

2.4. Patogenez ve Virülans

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak virülansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizmaları normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sıklıkla hastane kaynaklı enfeksiyonlardan izole edilmelerine rağmen, toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilen suşlar da bulunmaktadır (20).

Acinetobacter cinsi bakterilerle kolonizasyon ve enfeksiyonu kolaylaştıran risk faktörleri arasında malignite, yanık, uzun süre YBÜ'de kalma, geçirilmiş cerrahi operasyon, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma, uzun süreli antibiyotik kullanımı, damar içi kateterizasyon, enteral beslenme, idrar sondası, trakeostomi varlığı, travmatik yaralar, bağışıklık sisteminin baskılanması ve konağın yaşı bulunmaktadır (38-40).

Acinetobacter cinsi bakteriler genel olarak düşük virülanslı kabul edilirler. Virülanstan sorumlu saptanan bazı faktörler şunlardır;

1- **Polisakkarit kapsül:** L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukronik asitten oluşup, bakteri yüzeyinin hidrofilik olmasını sağlar ve fagositozdan korur. Ek olarak intravenöz kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır.

2- **Fimbria ve/veya kapsüller polisakkarit:** İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlar.

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

4- **Enzimler:** Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler.

5- **Aerobaktin ve siderofor:** Aerobaktin ve siderofor gibi demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin üretimi ile bakteri üremesi için gerekli demir temin edilmektedir.

A. baumannii ampicilin, amoksisilin ve birinci kuşak sefalosporinlere doğal (intrensek) direnç özelliği gösterir (41). *A. baumannii* diğer türlere göre daha dirençlidir (42).

2.5. Neden Olduğu Enfeksiyonlar

Acinetobacter spp. hemen her organ sistemlerinde süpüratif enfeksiyonlara yol açabilir (43). *Acinetobacter* fırsatçı bir HE etkeni olarak bilinmesine rağmen toplum kökenli enfeksiyonlar da bildirilmiştir. Doğada yaygın olarak bulunmasından, sağlıklı ve hasarlı dokuları kolonize edebilmesinden dolayı klinik örneklerden izole edildiğinde kolonizasyon ve enfeksiyonu değerlendirebilmek zordur. Ayrıca *Acinetobacter* Gram boyamada diğer bazı Gram negatif mikroorganizmalarla karıştırılabilir (BOS'ta *Niesseria meningitidis*, balgamda *Haemophilus influenzae*). *A. baumannii* kompleks toplam *Acinetobacter* enfeksiyonlarının %80'nini oluşturur (20).

2.5.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Acinetobacter türlerinin en sık neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyon pnömonidir (44-46). YBÜ'de meydana gelen pnömonilerin %10'unun nedeni *Acinetobacter* lerdir (47). Pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (5,44,47). VIP sıklıkla subglottik bölgede kolonize olan bakterilerin mikrospirasyonlarla trakeobronşial ağaca ve alt solunum yollarına ulaşmaları sonucu oluşmaktadır ve %13-49'unda etken *A. baumannii*'dir (48-50). YBÜ'den yayılım ventilatör ekipmanları, eldivenler, kolonize sağlık personeli ve kontamine olmuş parenteral nütrisyon solüsyonlarına bağlanmıştır. Nozokomiyal *Acinetobacter* pnömonisinde sıklıkla multilober tutulum, kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkoplevral fistül oluşumu gözlenmiştir (20).

2.5.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Acinetobacter türleri çoğunlukla idrar yollarında enfeksiyon oluşturmaksızın kolonize olmalarına karşın nadiren invazyon yaparak enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkabilmektedirler. Son 20 yılda *Acinetobacter* kökenlerinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyon (ÜSE)'lerinin görülme sıklığında anlamlı bir artış

görülmüştür (51). Çoğunlukla yaşlı, yoğun bakım hastaları ile kalıcı üriner kateterli hastalarda enfeksiyona neden olurlar (5). *Acinetobacter* nedenli ÜSE'nin oranı yaklaşık %1-2 civarındadır (51,52).

2.5.3. Bakteremi

Acinetobacter bakteremilerinin en önemli kaynakları solunum yolu ve intravenöz kateterlerdir. YDE'ları, endokardit ve ÜSE'larına bağlı bakteremi çok azdır. Baktereminin yaklaşık %20-40'ında odak bulunamayabilir (20,53-55). Mortalitesi %34-43 arasındadır (14). Risk faktörleri olarak, pnömoni, hematolojik maligniteler, solid tümörler, YBÜ yatış öyküsü, antibiyotik kullanımı, total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı gösterilmiştir (56-58). Kateter ilişkili bakteriyemi olgularında kateterin izolasyondan sonra 48-72 saat içinde çıkarılmasının, Gram negatif bakterilerle gelişen tekrarlayan bakteriyemi olasılığını engellediği belirtilmiştir (59).

2.5.4. Menenjit

Sporadik primer menenjit olguları rapor edilmesine rağmen *Acinetobacter* menenjitinin baskın formu sekonder menenjittir ve genellikle kafa travması sonrası veya invaziv nöroşirürji girişimlerini takiben ortaya çıkmaktadır. En önemli risk faktörleri ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistüllerinin olması, beş günden uzun süre kalan ventriküler kateter varlığıdır (5,60).

Acinetobacter türlerinin neden olduğu menenjitlerde mortalite oranı %20-27 olarak saptanmıştır (61). ÇİD *Acinetobacter* menenjitinde sulbaktam, kolistin ve polimiksin B tercih edilen antibiyotiklerdir (62).

2.5.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Yanık ünitelerinde hastalardan izole edilmesi zor olmakla birlikte sık rastlanan bir patojendir (63). Irak ve Afganistan'da yaralanan Amerikan Askeri Birlikleri'nde ÇİD'li *A. baumannii*'ye bağlı gelişen ciddi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir. Burada sahra hastanesi çevresindeki toprakta *Acinetobacter* kolonizasyonunun kaynak olduğu düşünülmektedir (64). Güney Doğu Asya'daki

tsunami ve Türkiye’de Marmara bölgesindeki depremden sonra YDE saptanan birçok hastada; enfeksiyona neden olan bakteriler arasında *A. baumannii*’nin en yüksek oranda ürediği rapor edilmiştir (65,66).

2.5.6. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter spp. vücudun herhangi bir yerinde enfeksiyona neden olabilir. Konjonktivit, endoftalmit, kontakt lens kontaminasyonuna bağlı korneal ülserasyon ve korneal perforasyon gibi göz ile ilgili durumlara neden olabilir.

Doğal ve prostetik kapak endokarditi, osteomyelit, septik artrit, pankreatik ve karaciğer abseleri de bildirilmiştir (20).

2.6. Tedavi

Acinetobacter spp. ile ilgili ana problemlerden biri enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımının yapılmasıdır. *Acinetobacter spp.* enfeksiyonu; enfeksiyonun klinik ve biyolojik bulgularına sahip olan hastada kan veya BOS gibi steril bir örnekten *Acinetobacter spp.* türlerinin izole edilmesi, *Acinetobacter spp.* kolonizasyonu ise; enfeksiyonun klinik ve/veya biyolojik bulgularına sahip olmayan hastada tipik olarak steril olmayan örneklerden *Acinetobacter spp.* izolasyonu olarak tanımlanabilir. *A.baumannii* enfeksiyonlarında tedavi, olağan duyarlılık paternlerinde bile problemlidir. Tedavi başlangıcında duyarlı görünen bakteri tedavi sonlanmadan dirençli hale gelebilir. Bu korku nedeni ile önlenabilirliği kesin olmasa da kombine tedaviler seçilir (25).

2.6.1. Beta-Laktam Antibiyotikler

Sefalosporinler grubundan sefaperazonun sulbaktamli kombinasyonu, seftazidim ve dördüncü kuşak grubundan sefepim; *Acinetobacter spp.* suşlarının etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkilidir (20,53,54,67,68). Sefalosporinlere duyarlı *A.baumannii* oranı son yıllarda azalmıştır (69).

Karbapenemler; *A.baumannii*’ye bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkili bir betalaktam grubudur (67,70). Ancak bazı ülkelerde %90’a varan direnç saptanmıştır (70,71). İlaç kullanımı ile ilişkili olarak Taiwan’da 1995 yılında

A.baumannii'nin imipenem duyarlılığı %95 iken; 2006 yılında duyarlılık oranı %76'a düştüğü saptanmıştır (72). Karbapenem direnci; Avrupa ülkelerinde sıklıkla OXA karbapenemazlara bağlı gelişirken, uzak doğu ülkelerinde IMP MBL'a bağlı gelişmektedir (73,74). Türkiye'de ise OXA 58 karbapenemazın, tedavide problem yarattığı çalışmalarda gösterilmiştir (75).

2.6.2. Aminoglikozidler

Dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Joshi ve arkadaşları aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajanın amikasin olduğunu belirtmişlerdir (76). *Acinetobacter*'lerin klinik izolatlarının arasında aminoglikozid direnci yaygındır (77).

2.6.3. Tigesiklin

Tigesiklinin karbapenemaz üreten, imipenem dirençli ve ÇİD suşlarını da kapsayacak şekilde *A.baumannii* suşlarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (78,79). ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarına karşı tigesiklinin in vitro aktivitesinin umut verici sonuçlarına rağmen, direnç ortaya çıkışı da bildirilmiştir (80).

Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyona ulaşabilme özelliği; *A. baumannii*'ye bağlı VİP tedavisinde kullanılabileceğinin bir göstergesi olabilse de tek başına uygulanması uygun olmayıp *A. baumannii*'ye etkili diğer antibiyotiklerle kombine şekilde verilmesi önerilmektedir (81,82).

2.6.4. Polimiksinler

Kolistin son yıllarda tüm dünyada gittikçe sıklığı artan panrezistan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türü bakterilerin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonlarda adeta bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır (83).

Karbapenem direnci saptanan *A. baumannii*'ye bağlı gelişen enfeksiyonlarda kullanılmasına rağmen, özellikle Güney Kore ve Asya'da bulunan hastanelerde yüksek oranda direnç saptanmıştır (71).

Kolistine karşı gelişen ve artmasından korkulan direnç sorunu, diğer antibiyotiklerle kombine kullanımını gündeme getirmiştir. Klinik veriler geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır. ÇİD *A. baumannii* için yapılan in vitro çalışmalarda kolistin ve imipenemle; kolistin, imipenem ve rifampisin kombinasyonlarının sinerjik etki gösterdiği belirlenmiştir (84).

2.6.5. Sulbaktam

Tek başına kullanılması direnç gelişme oranında artma yapabilme riski nedeniyle uygun değildir (85). *Acinetobacter* suşlarında bulunan kromozomal beta-laktamazları inhibe edemez, daha çok plazmid kökenli enzimleri inhibe ederler (86).

2.6.6. Rifampisin

İn vitro çalışmalar ve deneysel enfeksiyon modelleri, rifampinin tek başına kullanıldığında bile ÇİD *A.baumannii* üzerinde bakterisidal etki oluşturabildiğini ve rifampin ile monoterapinin imipenemle aynı etkiye sahip olduğu ve hatta kolistin monoterapisinden daha etkili olduğunu göstermiştir. Ancak rifampin tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişimi olmakta ve bu yüzden bir başka antimikrobiyalle kombinasyonu gerekmektedir.

Rifampinin karbapenemler, tigesiklin veya ampisilin sulbaktam gibi çeşitli ajanlarla kombinasyonu sonucu aditif etki veya sinerjik etki elde edilmiş olmasına rağmen en ümit verici kombinasyonu kolistinle olmuştur (87,89-91,93).

2.6.7. Kombinasyon Tedavileri

Direnç gelişmesini engelleme, daha güçlü bakteriyostatik ve/veya bakterisidal etkinliği sağlamak için kombinasyon tedavisi uygulanır (20,53,54,67,69,94).

Karbapenem ve aminoglikozid veya betalaktam –betalaktamaz inhibitörü ve aminoglikozid kombinasyonları; *A.baumannii* enfeksiyonlarında etkilidir. Karbapenem direnci saptanan hastalarda kolistin ve ampisilin sulbaktam kombinasyon tedavisi ile başarı sağlanmaktadır (67,68,69,92). Karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarında karbapenem ile sulbaktam kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (20,23,53,54). ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonunun kombine tedavisinde

en iyi sonuçlar rifampin ve kolistin kombinasyonu ile elde edilmiş olup, 26 hastane kökenli enfeksiyon vakasında % 100 başarı raporu edilmiştir (79).

ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarında tek başına kullanıma oranla; rifampisin, azitromisin, imipenem ve kolistin kombinasyonu ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (95).

2.7. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları

2.7.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç 3 yolla gelişebilmektedir.

- 1) İlacın hedef bölgesi olan PBP' de meydana gelen değişiklikler
- 2) Dış membran geçirgenliğinin bozulması
- 3) Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi

1) İlacın hedef bölgesinde gelişen değişiklikler: Hedef molekülün yapısındaki değişiklik sonucunda antibiyotiğin bağlanamaması beta-laktam antibiyotiklere dirençte önemli bir mekanizmadır. Beta-laktam antibiyotiklerin hedef bölgeleri membrana bağlı proteinler olan PBP' lerdir. Bu bölgedeki değişiklikler; kromozomal mutasyonlar sonucu PBP' nin beta-laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması veya düşük afinite gösteren yeni PBP' lerin sentezlenmesi ya da PBP sayısında azalma olması sonucu oluşabilmektedir (96,97).

2) Dış membran geçirgenliğinin bozulması: Bu tür dirençten geçirgenliğin (permeabilite) azalması (porin kaybı) veya aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması sorumludur.

3) Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: Beta-laktamazlar, penisilinler, sefalosporinler ve benzeri beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden ve bu antibiyotiklere direnç gelişimine neden olan, kromozomal ya da plazmid kaynaklı enzimlerdir (98,99). Beta-laktamazların sınıflandırılmasında en çok Bush-Jacoby-

Medeiros ve Ambler sınıflandırılmaları kullanılmaktadır. 1980 yılında Ambler, beta-laktamazları A, B, C ve D olmak üzere 4 grupta toplamıştır. Ambler bu sınıflandırmayı enzimlerin aminoasit ve nükleotid dizilerindeki (moleküler yapısındaki) benzerliklerini dikkate alarak düzenlemiştir (100).

Sınıf A: Bu grup beta-laktamazlar aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyarak penisilinleri hidroliz ederler. Gram negatif bakterilerde bulunan TEM-1 enzimi bu gruba iyi bir örnektir.

Sınıf B: Metallo beta-laktamaz olarak da adlandırılırlar ve bu gruptaki enzimler aktivite gösterebilmek için çinkoya bağlı tiyol grupları ihtiyaç duyarlar.

Sınıf C: Amp C enzimler olarak da adlandırılırlar ve bu adlandırmanın sebebi kromozomal Amp C geni tarafından kodlanmasıdır. Bu grubun enzimler öncelikle sefalosporinazlardan oluşurlar.

Sınıf D: Oksasilini (OXA) hidroliz eden enzimleri kapsamaktadır, aktif bölgelerinde serin aminoasiti taşırlar. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar. İn vitro olarak NaCl ile inhibe olurlar. Karbapenemleri genellikle düşük düzeyde etkilerler, 3. Kuşak sefalosporinleri etkilemezler. En sık *Acinetobacter* spp.'de olmak üzere *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'da da bulunurlar. *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direncinin temel sebebi OXA türü beta-laktamazlardır.

Beta-laktamazların en yeni sınıflandırma şeması, 1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios tarafından yapılan ve beta-laktamazları 4 gruba ayırdıkları sınıflamadır. Bu sınıflamada enzimler biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre sınıflandırılmışlardır. Bu grupların genel özellikleri tablo 1 'de görülmektedir.

Grup 1: Klavulanik asit ile inhibe edilemeyen sefalosporinazlar bu grup içinde bulunurlar. Birçoğu kromozomal enzimlerdir, ancak plazmid kontrollü beta-laktamazlarda bu grup içinde yer alırlar. Bu enzimler Ambler sınıflamasında sınıf C'de yer alırlar. Kromozomal ya da plazmid kontrolündedirler. Bu grup enzimler klavulanik asit ve sulbaktamdan etkilenmezler (101). *Salmonella* dışında hemen tüm Gram negatif bakterilerde kromozomal grup 1 beta-laktamazlar gösterilmiştir. Grup

1 enzimlerini kodlayan genler plazmidlerde de görülebilmekte ve *Enterobacteriaceae* arasında transmisyon yoluyla aktarılabilmektedir (102).

Grup 2: Tümü Ambler sınıflamasına göre grup A ve D' de yer almaktadır. Bu grup substrat profilindeki farklılık nedeniyle altı alt gruba ayrılmaktadır. Sıkça karşılaşılan türlerde fazla olmaları ve plazmidlerce aktarılmaları nedeniyle 2b ve alt gruplarında bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, klinik açıdan önem taşımaktadırlar (102-104).

2a: Bu alt grupta penisilini hidrolize eden, klavulanik asite duyarlı enzimler bulunmaktadır. Gram pozitif bakterilerde bulunan penisilinazlardan birçoğu, özellikle *S.aureus*'un enzimleri, bu gruptadır (102,105,106).

2b: Bu grupta yer alan enzimler klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamazları içerirler ve hem penisilin hem sefalosporinleri hidrolize ederler (103). Yaygın olarak bulunan ve plazmid kontrolünde olan "geniş spektrumlu" TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır (104,107).

2be: GSBL(genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar) bu grupta yer almaktadır. Bu beta-laktamazlarda TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit değişikliği ile genişlemiş spektrumlu beta laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki eden yeni TEM ve SHV enzimleri gelişmiştir (104).

2br: Klavulanik asitten etkilenmeyen, GSBL'ler bu gruba alınmıştır. İnhibitörlere rezistans TEM (IRT) olarak adlandırılır (105).

2c: Karbenisilini hidroliz eden enzimlerdir. PSE-1, PSE-3, PSE-4 beta-laktamazları, *Aeromonas hydrophilia*'nın AER-1 enzimi, *M. catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *V. cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu gruptadır (105).

2d: Kloksasilini penisilinden daha hızlı hidroliz eden beta-laktamazları içermektedir. OXA enzimleri bu gruptadır. Klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler (108).

2e: Bu beta-laktamazlar sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asitle inhibe olmaktadırlar. *B. fragilis*'in CepA enzimi, *B. uniformis* ve *B. vulgatus*'un kromozomal CblA ve CfxA, *E. coli*'den izole edilen FEC-1 ile *S. maltophilia*'nın L2 ve *Y. enterocolitica*'dan izole edilen Bla-I enzimleri bu grupta yer almaktadır (105).

2f: Karbapenem antibiyotikleri hidroliz eder, serin beta-laktamazları bu grup içindedir. Klavulanik asit ile inhibe olmaktadırlar. Aztreonama direnç sağlarlar ancak üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize edemezler (105,109).

Grup 3: Bu grup, moleküler sınıf B'de yer alan MBL enzimlerinden oluşur. EDTA ile inhibe olurlar. Aktiviteleri için Zn (çinko) iyonlarına gereksinimleri vardır.

3a: Bu enzimler maksimum aktivite için Zn eklenmesini gerektirirler (109). Bu grup içerisinde *B. cepacia*'nın PCM-1, *S. maltophilia*'nın L1, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, gibi değişik türlerde saptanan IMP-1-18 ve VIM-1-13 enzimleri yer almaktadır (111).

3b: *Aeromonas* türlerinin metallo enzimlerini kapsar ve bunlara "gerçek karbapenemazlar" da denir. 3b enzimlerinden en az 3 tanesi düşük Zn iyonları varlığında inhibe olurlar. Diğer MBL'lerin ise aktif bölgelerinde Zn bulunduğu ve enzimin katalitik aktivitesi için bu iyonun mutlaka ortamda bulunması gerektiği kabul edilmektedir (111). Grup 3b'deki bütün enzimler EDTA ile inhibe olur. EDTA eklenmesinden sonra Zn eklemenin enzimlerin çoğunun aktivitesini geri kazandırdığı gösterilmiştir (109).

3c: Bu grubun özelliği diğer beta-laktamlara göre karbapenemler üzerine zayıf etki göstermeleridir. Bu grupta sadece *Legionella gormanii*'nin ürettiği MBL'ler yer almaktadır (111). Bu enzim, geniş spektrumlu sefalosporinler ve sefamisinler de dahil sefalosporinleri çok yüksek oranda hidroliz etmesiyle ayrılır yani güçlü sefalosporinaz aktivitesine sahiptir.

Grup 4: Yapıları henüz tam olarak saptanamamıştır ve molekül sınıfı henüz belirlenmemiş penisilinazlar bu gruba toplanmıştır. *A. faecalis*, *B. fragilis*, *C.*

jejuni'den izole edilen enzimler, *Clostridium butyricum*'un indüklenebilen enzimi, *E. coli*'nin plazmid kontrolündeki SAR-2 beta-laktamazı bu gruptadır.

Bu direnç şekli içinde, Grup1'deki kromozomal indüklenebilir beta-laktamazlar, Grup 2'deki GSBL enzimler ve Grup 3'deki metallo beta-laktamazlar HE'da sıkça karşımıza çıkar ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (112,113).

Tablo 1. Beta-laktamaz enzimlerin sınıflandırılması (105)

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Molekül sınıfı (Ambler)	Özellik
1		C	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler, ancak plazmidle de kodlanabilir. Karbapenemler dışındaki tüm beta-laktamlara direnç oluştururlar. Klavulanik asitle inhibe olmazlar.
2		A,D	Birçoğu klavulanik asitle inhibe olur.
	2a	A	Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar
	2b	A	Çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu beta-laktamazlar (TEM-1, SHV-1)
	2be	A	Oksiiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar
	2br	A	İnhibitörlere dirençli TEM beta-laktamazlar; bir tane SHV türevi
	2c	A	Karbenisilini hidroliz eden enzimler
	2d	D	Oksasilini hidroliz eden enzimler, klavulanik asitle az inhibe olur.
	2e	A	Klavulanik asitle inhibe olan sefalosporinazlar
	2f	A	Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asitle inhibe olan enzimler
3	3a, 3b, 3c	B	Karbapenemler ve monobaktamlar dışındaki beta-laktamlara direnç oluşturan metallo beta-laktamazlar. Klavulanik asitle inhibe olmazlar.
4		Bilinmiyor	Diğer gruplara girmeyen dizileri belirlenmiş enzimler.

2.8. *Acinetobacter* ilişkili Nozokomiyal Enfeksiyonların Önlenmesi

Bu bakteri ile gelişebilecek nozokomiyal enfeksiyonların önüne geçilmesinde hasta bakımı ve hastane çevresi ile ilgili pek çok noktada dikkat edilmesi gereken hususlar söz konusudur. En etkili enfeksiyon kontrolünün hastalar arası bakteri aktarımında en önemli rolü oynayan el hijyenine dikkat etmek olduğu unutulmamalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün el hijyeni konusundaki beş altın kuralına göre; aseptik işlemler öncesi, hastalara temas öncesi, temas sonrası, vücut sıvıları ile temas sonrası ve hasta çevresindeki yüzeylerle temas sonrasında el hijyeni sağlanması önerilmektedir.

Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda, önemli bir nokta trakeal sekresyonların aspirasyonudur; kolonize eller ve kontamine ventilatör devreleri ile çapraz bulaşım önlenmesi için trakeal sekresyonların aspirasyonunda aseptik tekniklerin kullanılması önemlidir (114).

Bilinci kapalı ve sedatize hastalarda aspirasyon riski yüksek olması nedeniyle sedatize ilaçlara zaman zaman ara verilmelidir. Ayrıca VİP riski yüksek olan hastalarda aspirasyon riskini artırmamak için kusma yan etkisi olmayan ilaçlar tercih edilmelidir (115).

Endotrakeal tüp balon basıncı, alt solunum yolu içine kolonize subglottik sekresyonların sızmasını önlemek için yeterli olmalıdır. Balon basıncının >20 cm H₂O üzerinde tutulması çabaları da aspirasyonları ve buna bağlı olarak da VİP insidansını azaltmaktadır (116).

Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda, orofarengeal kolonizasyonu ve dolaylı olarak da VİP insidansını azaltmak açısından klorheksidinli ağız bakımı etkili bulunmuştur. Ayrıca iyi bir ağız bakımı ve diş fırçalama yöntemi de VİP'in önlenmesi açısından önerilmektedir (117).

Herhangi bir kontrendikasyon olmadığı durumda hasta başı 30-45 derece açıyla kaldırılarak yarı oturur pozisyon sağlanmalıdır. Bu yarı oturur pozisyon, aspirasyonu ve solunum yollarına bakteri geçişini engellemekte, böylece VİP insidansını azaltmaktadır (118,119).

Ventilatör devrelerinde biriken sıvılar da, VİP açısından risk taşımaktadır. Çünkü bunlar bakterilerle kontamine olmaktadır. Hastanın pozisyonu değiştirilirken dikkat edilmez ise, devre içerisindeki kontamine sıvılar akciğere kaçmakta ve VİP gelişimine yol açmaktadır. Bu nedenle hasta işlemleri sırasında, sıvıların aspirasyonunun engellenmesi ve sıvı biriktikçe dışarı boşaltılması gerekmektedir (116,120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 10.05.2012 tarihinde 2012/05 sayı numarası ile yazılı onay alınmıştır ve Helsinki Deklarasyonu'na ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na uygun şekilde yürütülmüştür (121,122).

3.2. Çoğul İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatları

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2009, 2010, 2011, 2012 yılları arasında, yatan hastalardan alınan klinik materyaller (kan, idrar, balgam...) kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agar besiyerlerine ekildi. 35°C'de 24-48 saat inkübasyon sonucunda üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri VİTEK-2 otomatize sistemi (bioMerieux, Fransa) kullanılarak yapıldı. Elde edilen izolatlar eksi 80°C'de saklandı. 94 adet, 3 veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olan *A. baumannii* (çoğul ilaca dirençli) izolatu çalışmaya dâhil edildi.

3.3. DNA izolasyonu

Doksan dört adet ÇİD *Acinetobacter baumannii* izolatu oda sıcaklığına getirilerek kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi. Üretilen bakterilerden steril salin solüsyon ile bakteri süspansiyonu hazırlandı.

- Hazırlanan bu süspansiyondan 200µl alındı.
- 3000xg'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant kısmı döküldü.
- 200µl PBS eklendi ve vortexlendi.
- 200µl Binding Buffer ve 40µl Proteinaz K eklendi. Vortexlendi.
- 10 dk +70°C'de inkübe dildi.
- 100µl İsoopropanol eklendi ve vortexlendi.

- Karışım filtreli tüpe alındı. 1dk 8000xg'de santrifüj edildikten sonra kolonda kalan sıvı döküldü ve filtre tekrar takıldı.
- 500µl İnhibitör Removal Buffer eklenerek 1dk 8000xg'de santrifüj edildi. Kolonda kalan sıvı döküldü ve filtre tekrar takıldı.
- 500µl Wash Buffer eklenerek 1dk 8000xg'de santrifüj edildi. Kolonda kalan sıvı döküldü ve filtre tekrar takıldı.
- 500µl Wash Buffer eklenerek 1dk 8000xg'de santrifüj edildi. Kolonda kalan sıvı döküldü ve filtre tekrar takıldı.
- Wash Buffer kalıntılarını uzaklaştırmak için en yüksek devirde 10-30 sn santrifüj edildi.
- Toplama tüpü atıldı ve filtreli tüp 1.5 ml eppendorf tüpe alındı.
- Önceden +70°C'de ısıtılan 200µl Elution Buffer eklenerek 5-10 dk oda sıcaklığında beklendi.
- 1dk 8000xg'de santrifüj edildi. Filtreler atıldı.
- Tüp içerisinde izole edilmiş DNA elde edildi.
- Elde edilen DNA ekstraktları -20 °C'de saklandı.

3.4. Primerler

Tablo 2. Kullanılan Primerlerin Dizilim Tablosu (176)

Gen	Primer Dizisi	PZR ürününün büyüklüğü (bp)
OXA 23	F 5'-TGTGCTGGTTATTCAAAC-3'	216 bp
OXA 23	R 5'-ATGGCTTCTCCTAGTGTC-3'	216 bp
OXA 24	F 5'-TGACTTTAGGTGAGGCAATG-3'	223 bp
OXA 24	R 5'-AAAGGTAATCGGTTATGTGC-3'	223 bp
OXA 51	F 5'-ATAAGGCAACCACCACAG-3'	462 bp
OXA 51	R 5'-TAAGGGAGAACGCTACAA-3'	462 bp
OXA 58	F 5'-TATGGCACGCATTTAGAC-3'	509 bp
OXA 58	R 5'-AAACCCACATACCAACCC-3'	509 bp
IMP-1	F 5'-CATGGTTTGGTGGTTCTTGT-3'	582 bp
IMP-1	R 5'-ATAATTTGGCGGACTTTGGC-3'	582 bp

3.5. Pozitif Kontrol DNA

OXA23, OXA24, OXA51, OXA 58 genlerine ait pozitif kontrol DNA'sı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı'nın arşivinden elde edildi. IMP-1 genine ait pozitif kontrol DNA'sı ise şu şekilde elde edildi. Örnek olarak kullandığımız ÇİD *A.baumannii* izolatlarından DNA izolasyonu yapıldıktan sonra PZR ürünleri ethidium bromide ile boyalı % 1'lik agaroz jele yüklendi. 0.5 X TAE tamponu kullanılarak 80 Volt (V) akımda 45 dakika yürütüldü. Ultraviyole ışık kaynağı kullanılarak DNA bantlarının görüntülenmesi sağlandı. 550-600 bp arasına denk gelen bölgede DNA bandı bulunan örnek pozitif kontrol olarak alındı.

3.6. Negatif Kontrol

PZR'da kullanılan reagentlerin kontaminasyon kontrolü amacıyla bir kuyucuğa DNA yerine ddH₂O konuldu.

3.7. PZR Mix

Her bir örnek için;

- 3µl su
- 1µl forward pzs primer
- 1µl reverse pzs primer
- 10µl master mix

15µl PZR mix içine 5µl DNA eklenerek toplam volum 20µl'e tamamlandı.

3.8. PZR Amplifikasyonu

Her bir direnç geni için PZR cihazında (LightCycler 480, Roche) farklı bağlanma dereceleri ve farklı zaman aralıkları kullanılarak reaksiyonun optimize edilmesi sağlandı.

Her primer için amplifikasyon koşulları şöyle idi.

OXA 23 için;

Tablo 3. OXA 23 için PZR koşulları

Evre	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	10 sn	
Bağlanma(annealing)	51	10 sn	34
Uzama	72	15 sn	
	95	5 sn	
Erime Eğrisi	65	1 dk	1
	97	sürekli	
Soğuma	40	10 sn	1

Başlangıç denatürasyon 95°C’de 5dk

Amplifikasyon (34 siklus) 95°C’de 10sn, 51°C’de 10 sn, 72°C’de 15 sn

Erime eğrisi 95°C’de 5sn, 65°C’de 1dk, 97°C

Soğuma 40°C’de 10sn

OXA 24 için;

Tablo 4. OXA 24 için PZR koşulları

Evre	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	10 sn	
Bağlanma(annealing)	60	10 sn	45
Uzama	72	10 sn	
	95	5 sn	
Erime Eğrisi	65	1 dk	1
	97	sürekli	
Soğuma	40	10 sn	1

Başlangıç denatürasyon 95°C’de 5dk

Amplifikasyon (45 siklus) 95°C’de 10sn, 60°C’de 10 sn, 72°C’de 10 sn

Erime eğrisi 95°C’de 5sn, 65°C’de 1dk, 97°C

Soğuma 40°C’de 10sn

OXA 51 için;

Tablo 5. OXA 51 için PZR koşulları

Evre	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	10 sn	
Bağlanma(annealing)	60	10 sn	45
Uzama	72	15 sn	
	95	5 sn	
Erime Eğrisi	65	1 dk	1
	97	sürekli	
Soğuma	40	10 sn	1

Başlangıç denatürasyon 95°C’de 5dk

Amplifikasyon (45 siklus) 95°C’de 10sn, 60°C’de 10 sn, 72°C’de 15 sn

Erime eğrisi 95°C’de 5sn, 65°C’de 1dk, 97°C

Soğuma 40°C’de 10sn

OXA 58 için;

Tablo 6. OXA 58 PZR koşulları

Evre	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	30 sn	
Bağlanma(annealing)	54	30 sn	35
Uzama	72	30 sn	
	95	5 sn	
Erime Eğrisi	65	1 dk	1
	97	sürekli	
Soğuma	40	10 sn	1

Başlangıç denatürasyon 95°C’de 5dk

Amplifikasyon (35 siklus) 95°C’de 30sn, 54°C’de 30 sn, 72°C’de 30 sn

Erime eğrisi 95°C’de 5sn, 65°C’de 1dk, 97°C

Soğuma 40°C’de 10sn

IMP-1 için;

Tablo 7. IMP-1 için PZR koşulları

Evre	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü sayısı
Başlangıç denatürasyon	95	5 dk	1
Denatürasyon	95	30 sn	
Bağlanma(annealing)	54	30 sn	35
Uzama	72	30 sn	
	95	5 sn	
Erime Eğrisi	65	1 dk	1
	97	sürekli	
Soğuma	40	10 sn	1

Başlangıç denatürasyon 95°C’de 5dk

Amplifikasyon (35 siklus) 95°C’de 30sn, 54°C’de 30 sn, 72°C’de 30 sn

Erime eğrisi 95°C’de 5sn, 65°C’de 1dk, 97°C

Soğuma 40°C’de 10sn

3.9. PZR Ürünlerinin Elektroforezi ve Görüntülenmesi

Elde edilen PZR ürünlerinin saptanması amacıyla agaroz jel elektroforezi yapıldı. Bu amaçla 50 ml 0.5 X TAE içine 0.5 g agaroz eklenerek mikrodalga fırında 3-4 dakika kaynatıldı. İçine 5 µl ethidium bromide eklenerek tarağı takılmış tanka döküldü. Tampon olarak 0.5 X TAE kullanıldı. İlk kuyucuğa 3 µl DNA markeri ile 2 µl yükleme boyası karıştırılarak yüklendi. Diğer kuyucuklara 15 µl pcr ürünü ile 2µl yükleme boyası karıştırılarak yüklendi. Elektroforez 80 volt (V) akımda 45 dakika yapıldı. DNA bantlarının görüntülenmesi ise ultraviyole (UV) ışık kaynağı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

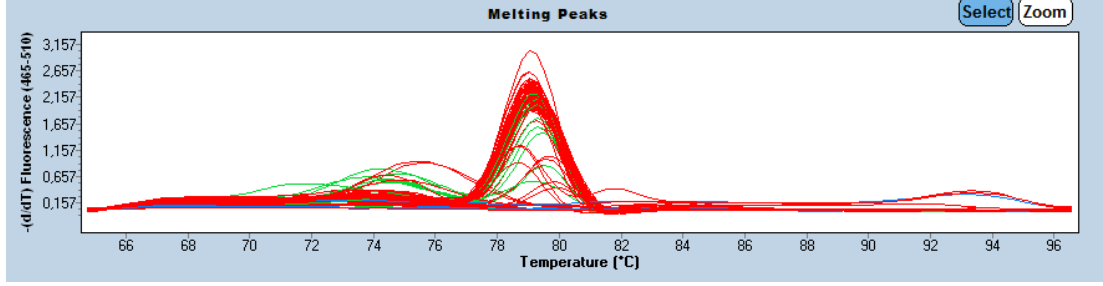
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2009, 2010, 2011, 2012 yılları arasında gelen farklı klinik örneklerden izole edilen toplam 94 adet çoğul ilaca dirençli *A. baumannii* suşu değerlendirildi.

A. baumannii üretilen hastaların yaş aralığı 1 ile 94 yaş arasında değişmekte idi. 37'si (%39.4) kadın, 57'si (%60.6) erkekti. Doksan dört adet hastane kökenli izolatın 12 tanesi (%12.8) klinikte, 82 tanesi (%87.2) yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edildi. İzolatların; 47 tanesi (%50) trakeal aspirat, 20 tanesi (%21.3) yara, 12 tanesi (%12.8) idrar, 10 tanesi (%10.6) kan ve 5 tanesi (%5.3) ise balgam örneğinden izole edildi (Tablo 8).

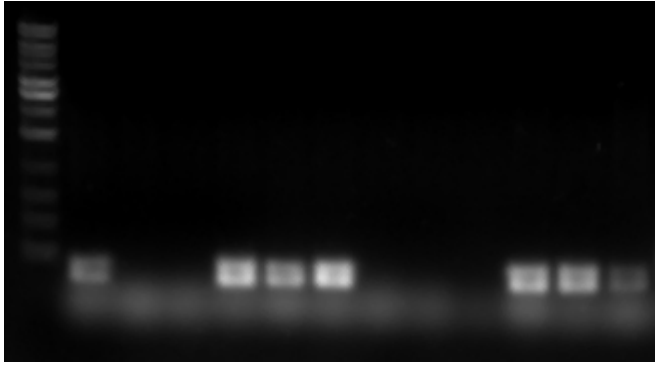
Tablo 8. *A. baumannii* üremesi saptanan klinik örneklerin dağılımı

Üreme yeri	n	%
Trakeal aspirat	47	50
Yara	20	21.3
İdrar	12	12.8
Kan	10	10.6
Balgam	5	5.3
Toplam	94	100

OXA 23 geni için tüm örnekler PZR ile çalışıldıktan sonra jel elektroforezi ile pozitif olan örnekler doğrulandı (Şekil 1,2). Doksan dört örneğin 74'ünde (%78,7) pozitif iken 20'sinde (%21,3) negatif bulundu (Tablo 9).



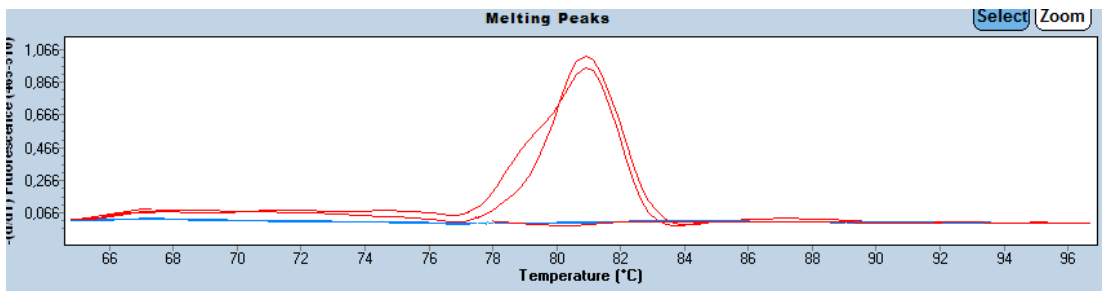
Şekil 1. OXA 23 PZR çalışması



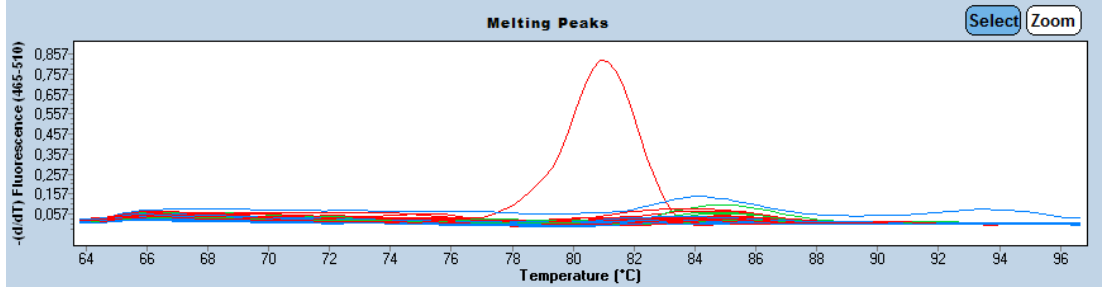
Şekil 2. OXA 23 jel elektroforez görüntüsü

1.Marker 2.Pozitif kontrol 5-6-7-11-12-13. Pozitif örnekler

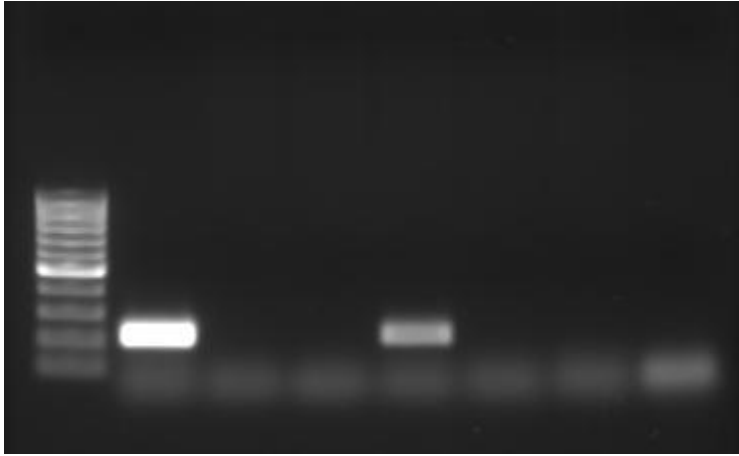
OXA 24 geni için tüm örnekler PZR ile çalışıldıktan sonra jel elektroforezi ile pozitif olan örnekler doğrulandı (Şekil 3,4,5). Doksan dört örneğin 1'inde (%1) pozitif iken, 93'ünde (%99) negatif bulundu (Tablo 9).



Şekil 3. OXA 24 PZR çalışması 1



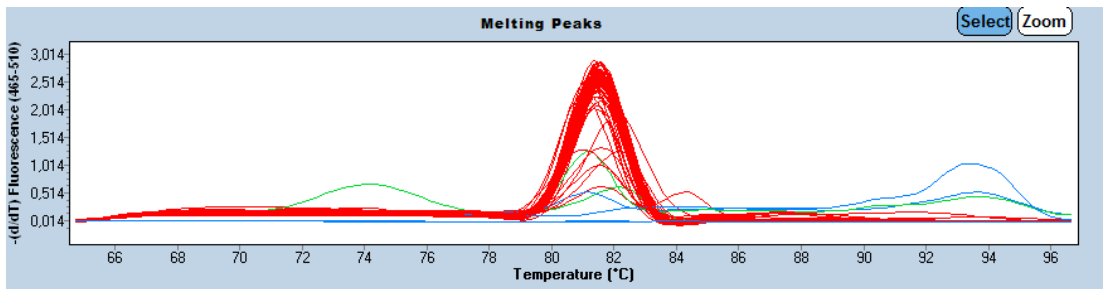
Şekil 4. OXA 24 PZR çalışması 2



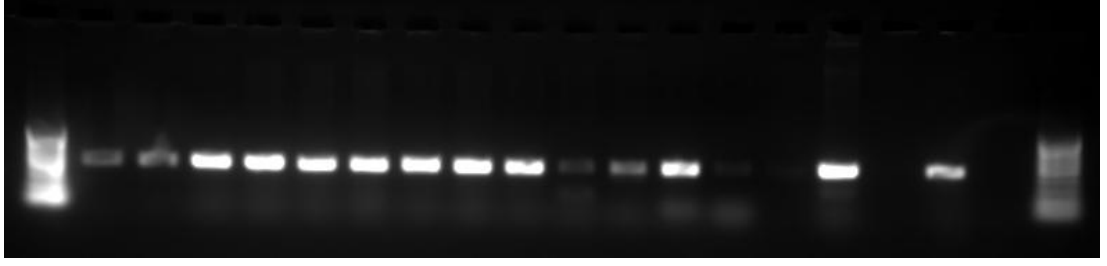
Şekil 5. OXA 24 jel elektroforez görüntüsü

1.Marker 2.Pozitif kontrol 5. Pozitif örnek

OXA 51 geni için tüm örnekler PZR ile çalışıldıktan sonra jel elektroforezi ile pozitif olan örnekler doğrulandı (Şekil 6,7). Doksan dört örneğin 89'unda (%94,7) pozitif iken, 5'inde (%5,3) negatif bulundu (Tablo 9).



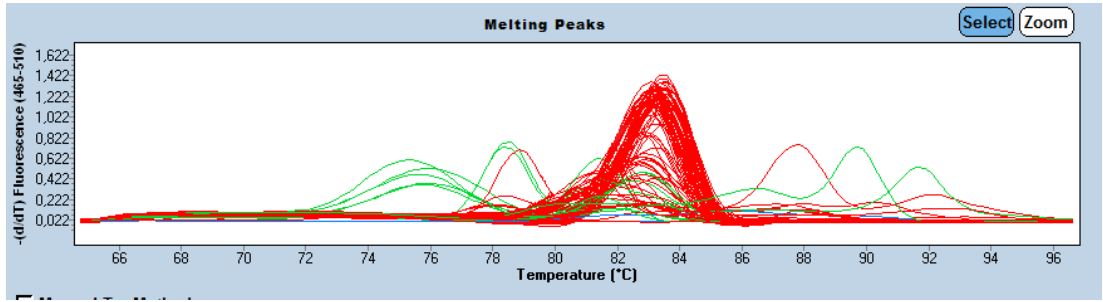
Şekil 6. OXA 51 PZR çalışması



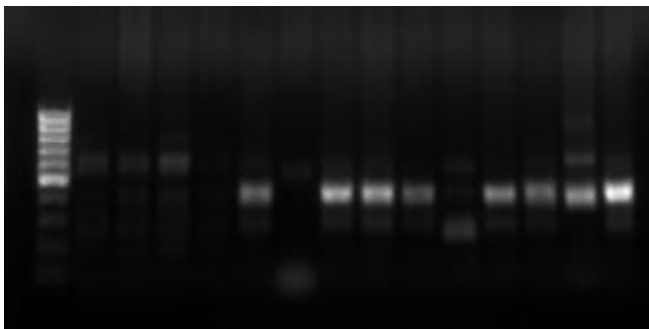
Şekil 7. OXA 51 jel elektroforez görüntüsü

1.Marker 2.Pozitif kontrol 3-4-5-6-7-8-9-10-13-15. Pozitif örnekler

OXA 58 geni için tüm örnekler PZR ile çalışıldıktan sonra jel elektroforezi ile pozitif olan örnekler doğrulandı (Şekil 8,9). Doksan dört örneğin 59'unda (%62,8) pozitif iken, 35'inde (%37,2) negatif bulundu (Tablo 9).



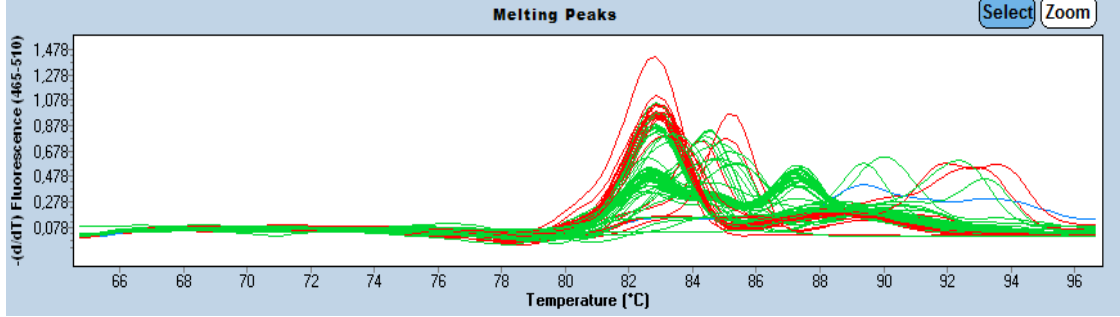
Şekil 8. OXA 58 için PZR çalışması



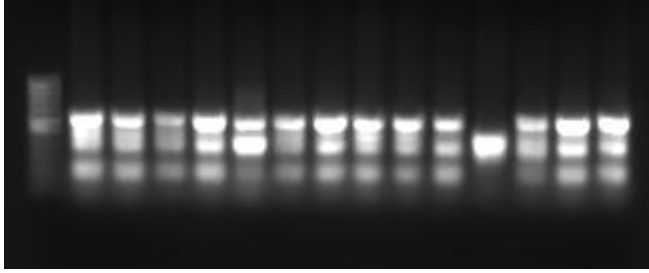
Şekil 9. OXA 58 jel elektroforez görüntüsü

1.Marker 6-8-9-10-12-13-14-15. Pozitif örnekler

IMP-1 geni için tüm örnekler PZR ile çalışıldıktan sonra jel elektroforezi ile pozitif olan örnekler doğrulandı (Şekil 10,11). Doksan dört örneğin 77'inde (%82) pozitif iken, 17'sinde (%18) negatif bulundu (Tablo 9).



Şekil 10. IMP-1 için PZR çalışması



Şekil 11. IMP-1 jel elektroforez görüntüsü

1.Marker 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-12-13-14. Pozitif örnekler

Tablo 9. Direnç Genleri ve Görülme Sıklığı

Direnç Geni	Pozitif (%)	Negatif (%)
OXA 51	89 (94,7)	5 (5,3)
IMP-1	77 (82)	17 (18)
OXA 23	74 (78,7)	20 (21,3)
OXA 58	59 (62,8)	35 (37,2)
OXA 24	1 (1)	93 (99)

İzole edilen suşların 1 tanesi (%1) tüm antibiyotiklere dirençli (panrezistan), 82 tanesi (%87,2) karbapenemlere dirençli, 93 izolat (%99) kolistine hassas, 6 tanesi (%6,3) sadece kolistine hassas olarak bulundu.

Tek başına OXA 51 içeren (diğer direnç genlerini içermeyen) 1 izolat vardı. Bu izolat fenotipik olarak imipenem veya meropenem dirençli değildi.

Bu 5 adet direnç genini de içermeyen 2 adet izolat vardı. Bu izolatların imipenem veya meropenem dirençli olduğu görüldü.

Antibiyotiklerden sadece kolistine hassas olan 6 izolatın ve panrezistan izolatın hepsinde OXA 24 dışındaki tüm direnç genlerinin var olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Toplumdan ve özellikle hastaneden izole edilen Gram negatif bakterilerde özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımının artması ile antibakteriyel ilaçlara karşı artan direnç, tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından bir tanesi haline gelmiştir (49,123). Acinetobacter yakın zamana kadar enfeksiyona göre kolonizasyon kapasitesi daha fazla olan düşük virülanslı bir mikroorganizma olarak düşünülmekteydi. Fakat günümüzde *A.baumannii* başta olmak üzere Acinetobacter türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyonlar tüm dünyada hızla artış göstermektedir (88).

Özseven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, *A. baumannii* suşlarının %61,6'sı YBÜ'de yatan hastalardan izole edilmiştir (124). Benzer şekilde ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A. baumannii*'nin yoğun bakım ünitelerinden izolasyon sıklığını Kurtoğlu ve arkadaşları %65, Balcı ve arkadaşları %63, Özdem ve arkadaşları %58.4, Aral ve arkadaşları %58, Çıkman ve arkadaşları ise %41 olarak bildirmiştir (125-129).

Çalışmamızda ise 94 *A. baumannii* izolatının 82'si (%87,2) YBÜ'de yatan hastalardan izole edilmiştir. Bu sorunun başlıca nedeni YBÜ'lerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımınıdır. Dirençli mikroorganizmaların yayılımını azaltmak için antibiyotik kullanımının azaltılması gerekmektedir.

Otuz altı ülkenin katıldığı, 2004-2009 yılları arasında YBÜ'de yapılan çok merkezli bir çalışmada en sık hastane kökenli enfeksiyonlar; VİP (1000 ventilatör gününe göre insidansı 15,8), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (1000 kateter gününe göre insidansı 7) ve üriner kateter ilişkili ÜSE (1000 üriner kateter gününe göre insidansı 6,5) olarak bulunmuştur (130).

Pek çok merkezde *A. baumannii*'ye bağlı hastane kökenli pnömoni olgularında önemli bir artış söz konusudur (25,131).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık hastane kökenli enfeksiyon tipi VİP ve *Acinetobacter*'in en sık üreme bölgesi trakeal aspirat kültürü (%50) olarak saptanmıştır. YBÜ'nde yatan hastaların büyük oranda ventilatörde takip edilen hastalar olması sebebiyle hastane kökenli VİP oranları yüksek bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve *Acinetobacter* türlerinin etken olduğu nozokomiyal kan akımı enfeksiyonlarının incelendiği çalışmada *A. baumannii* %63 oranında etken olarak saptanmıştır (132). Bu çalışmada 1995-2003 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının %93'ü imipeneme duyarlı olarak saptanmıştır (133-136).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sürveyans verilerine göre *A. baumannii*'de karbapenem direnci 1999 yılında %5,2 iken, 2010 yılında %40,8'e ulaşmıştır (137).

Kuzey Amerika (%17,1), Avrupa (%22,9), Latin Amerika (%25,2), Asya-Pasifik (%25,2) bölgelerinde, 2005-2009 yılları arasında 32 ülkedeki 140 hastaneden toplanan 5127 *Acinetobacter spp.* izolatında imipenem ve meropenem direnci sırasıyla %45,9 ve %48,2 olarak saptanmıştır. İmipenem direnci 2005 yılında %27,8 iken 2009 yılında %62,4'e, meropenem direnci %37,5 iken %64,4'e çıkmıştır (138).

Benzer dönemde yapılan "Tigesiklin Değerlendirilme ve Sürveyans Çalışması"nda karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre Orta Doğu, Latin Amerika ve Asya-Pasifik'te daha yaygın olarak saptanmıştır (139).

Özdem ve arkadaşlarının 2007-2010 yılları arasında izole ettikleri *Acinetobacter* türlerinin yıllara göre antibiyotik direnç profillerini inceledikleri çalışmalarında, 2007 yılından itibaren tüm ilaçlarda belirgin direnç artışı olduğu, imipenem direncinin dört yıllık süreçte iki katından fazla arttığı saptanmıştır (127).

Özseven ve arkadaşları 2009-2011 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 237 *A. baumannii* suşunda antibiyotik direnç profillerini araştırdıkları çalışmalarında, aynı merkezin 2006 yılı verilerine göre karbapenem direncinde artış olduğunu saptamışlardır (140).

Yoğun bakımda gelişen enfeksiyonlarda antibiyotik dirençlerinin ayrıntılı olarak toplandığı altı ülkede (Belçika, İspanya, İtalya, Malta, Portekiz, Slovakya) *A.baumannii* izolatlarında %80'lere varan oranlarda karbapenem direnci bildirilmiştir (141).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 100 *A. baumannii* izolatının %98'i kolistine, %94'ü tigesikline duyarlı iken imipenem, meropenem ve doripenem duyarlılıkları sırası ile %17, %17 ve %18 olarak saptanmıştır. Karbapenem direncinin OXA 23 türevi (%31) ve OXA 58 türevi (%23) genlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (142).

Çalışmamızda da benzer şekilde 94 *A. baumannii* izolatının %98'i kolistine, %87'si tigesikline duyarlı iken, karbapenem duyarlılığı %13 olarak bulunmuştur. OXA 23 geni karbapenem duyarlı izolatlarda %31 oranında pozitif bulunurken, karbapenem dirençli izolatlarda %88 oranında pozitif olarak bulunmuştur. OXA 58 geni ise karbapenem duyarlı izolatlarda %37,5 oranında pozitif bulunurken, karbapenem dirençli izolatlarda aynı oran %68 olarak tespit edilmiştir.

Avrupa'dan 14 ülkenin katıldığı, 2008-09 yıllarında yapılan, toplamda 16 ülkeden 80 merkezin katıldığı ve 274 *A. baumannii* izolatının yer aldığı karbapenem duyarlılığının kıyaslandığı çalışmada; imipenem dirençli suş oranı %47,1 olarak saptanmış ve en yüksek oranlar Türkiye, Yunanistan, İtalya, İspanya ve İngiltere'den bildirilmiştir (143).

Çalışmamızda ise karbapenem direnci %87 olarak bulunmuştur. Yıllara göre direnç durumunda da artış saptanmıştır. Antibiyotik kullanımı ile antibiyotik direnci arasında oldukça yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle hastanelerde antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı sonucu sıklıkla dirençli suşların seleksiyonuna bağlı olarak hızla direnç gelişebilmektedir. Karbapenem direncindeki bu artışın olasılıkla nedeni ise karbapenem grubu antibiyotiklerin yüksek oranda kullanımınıdır.

Avrupa'dan bildirilen *A. baumannii* salgınlarında en sık saptanan karbapenemaz OXA 58 tipi olup bunu OXA 23 izlemektedir (25). *Acinetobacter* izolatlarında OXA 51 subgrubundaki enzimler intrinsik olarak bulunurken, mobil

elementler ile horizontal olarak kazanılan genlerle kodlanan OXA 58, OXA 23 ve OXA 24 subgrup enzimler de beraberinde bulunabilmektedir. Çalışmamızda ise OXA 51 en sık saptanan karbapenemaz iken IMP 1 bunu izlemektedir.

Kocaeli Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada yoğun bakımdaki 47 hastadan izole edilen 94 çok ilaca dirençli *A. baumannii* izolatının tümünde OXA 23 geni tespit edilmiştir (144). Çalışmamızda ise OXA 23 geni %78,7 oranında pozitif olarak bulunmuştur.

Bülent Ecevit Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 145 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatından 3 ana klonal gruptakilerin hepsinde ve kalan izolatların da %79'unda OXA 58 geni saptanmıştır. MBL'lar GIM-1, SIM-1, SPM-1, IMP, VIM türevi ve OXA 23, OXA 24 türevi oksasilinazları kodlayan genler saptanmamıştır (124). Çalışmamızda OXA 58 izolatların % 62,8'inde, MBL'lardan IMP-1 ise % 82'sinde pozitif olarak bulunmuştur.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direncinin multipleks PZR ve paralel fenotipik testlerle araştırıldığı çalışmada 2006-2010 yılları arasında 138 *A. baumannii* izolatı toplanmıştır. Karpanem dirençli 61 izolatın hepsi OXA 51 geni; 50 izolatta OXA 23 geni; 11 tanesinde ise OXA 58 geni saptanmıştır. OXA 24 enzimlerini kodlayan alellere hiçbir izolatta rastlanmamıştır (145). Erciyes Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 98 *A. baumannii* izolatından 75'inde karbapenem direncinin OXA 58 ve OXA 51 türevi genlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (146).

Kaliforniya, Florida, Missouri, Nevada, New York, Pennsylvania'dan, 2008 ve 2009 yıllarında, karpaneme dirençli 65 izolatta en sık OXA 23 ve OXA 51 karbapenemazlar saptanmıştır (147).

Bu çalışmalara göre OXA tipi karbapenemazların dağılımında bölgesel farklılıkların olabileceği görülmektedir.

Sonuç ve Öneriler;

- Çalışmamızda en fazla YBÜ kültür örneklerinde ve en çok trakeal aspirat numunelerinde *A. baumannii* üremesi olduğu saptanmıştır.
- ÇİD 94 adet *A. baumannii* izolatında en sık ilaç direncine yol açabilen (çok salgılandığı durumda) OXA 51 geninde pozitiflik saptanmıştır.
- Ülkemizdeki verilerle uyumlu olarak OXA 24 geni ise en düşük oranda (%1) tespit edilmiştir.
- Antibiyogramlara bakıldığında ise en yüksek duyarlılık oranları sırasıyla kolistine (%98) ve tigesikline (%87) karşı bulunmuştur.
- Çalışmamız, hastanemizde ÇİD *A. baumannii* izolatlarının epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması açısından bir başlangıç olma niteliğindedir. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin ileride yapılacak epidemiyolojik çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.
- Bundan sonra bu bakteri ile yapılacak ileri çalışmalarla epidemiyolojik veriler ve dirence neden olan mekanizmalar daha iyi ortaya konabilecek ve böylece özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü ve tedavi protokolleri daha da etkin ve verimli olarak gerçekleştirilebilecektir.
- ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarında, salgınlarla ilişki gibi epidemiyolojik veriler açısından, klonal ilişkiyi belirlemek amacıyla pulse field jel elektroforezi (PFGE) çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1632-9.
2. Yamamoto S, Bouvet PJM, Harayama S. Phylogenetic structures of the genus *Acinetobacter* based on *gyrB* sequences: comparison with the grouping by DNA-DNA hybridization. *Int J Syst Bacteriol* 1999; 49(1): 87-95.
3. Brown S, Young HK, Amyes SGB. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(1): 15-23.
4. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and southeast England. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3623-7.
5. Bergogne Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.*, as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9(2): 148-58.
6. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007; 65(3): 251-7.
7. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59(4): 453-7.
8. Yalçın AN. İnfeksiyon kontrolünde maliyet analizi. Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane infeksiyonları'nda 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.125–34.
9. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271-1281.

10. De Bord GG. Description of Mimaeae Trib. nov. with three genera and three species and two new species of Neisseria from conjunctivitis and vaginitis. *Iowa State College J Sci* 1942; 16: 471-480.
11. Biçmen C, Şenol G, Eriş FN, Florat N. Bir göğüs hastalıkları eğitim hastanesinde yatan hastaların çeşitli örneklerinden soyutlanan Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları ve karbapeneme direnç özellikleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004; 34: 37– 45.
12. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem derg* 2004; 18: 145–8.
13. Beijerinck, M. 1911. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. *Versl. Koninklijke Akad. Wetensch. Amsterdam* 19: 1092–1103.
14. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2008; 21(3): 538-82.
15. Brisou J., and A. R. Prevot. 1954. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Achromobacter group. *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* 86: 722–728.
16. Baumann P., M. Doudoroff and R. Y. Stanier. 1968. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J. Bacteriol.* 95: 1520–1541.
17. Lessel E. F. 1971. Subcommittee on nomenclature of Moraxella and allied bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 21: 213–214.
18. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, Vanechoutte M, Brisse S, Dijkshoorn L. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res. Microbiol.* 2011;162(4), 393–404.

19. Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Influence of genospecies of *A. baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(3), 352–360.
20. Allen DM, Hartman BJ: *Acinetobacter* species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Edited by Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, 7th ed. edn. Philadelphia, Pa. Elsevier/Churchill Livingstone; 2010: 2881-2885.
21. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 284-295.
22. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006; 42(5): 692-9.
23. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *A. baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(3): 219-26.
24. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 130-137.
25. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *A.baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2012; 39(2), 105–114.
26. Schreckenberger PC, Daneshvar MI. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH. (Eds.). *Manuel of Clinical Microbiology* 9 th ed. Washington ASM Pres 2007: 770-802.
27. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: An emerging opportunistic pathogen. *Landes Bioscience* May/June 2012, 243–250.
28. Speller DCE, Humphreys H. Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M (Eds.). *Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections.* 9th ed. London: Arnold; 1998; p:187–229.

29. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *A. baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (9): 4382-4390.
30. Towner KJ. Acinetobacter. In: Collier L, Balows A, Susman M, eds. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London:1998; 1229-1239.
31. Bonomo R.A, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 49–56.
32. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. *Crit Care Nurse* 2008; 28: 15-25.
33. Kõljalg S, Naaber P, Mikelsaar M. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *J Hosp Infect* 2002; 5: 106-113.
34. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated Acinetobacter species in the presence of organic material. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 568-576.
35. Al-Khoja MS, Darrell JH. The skin as the source of Acinetobacter and Moraxella species occurring in blood cultures. *J Clin Pathol* 1979; 32: 497-499.
36. Baltimore RS, Duncan RL, Shapiro ED, Edberg SC. Epidemiology of pharyngeal colonization of infants with aerobic Gram-negative rod bacteria. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 91-95.
37. Larson EL. Persistent carriage of Gram-negative bacteria on hands. *Am J Infect Control* 1981; 9: 112-119.
38. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E. *A.baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31 (5): 649-655.

39. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *A.baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2941-2945.
40. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora* 1999; 4: 170–6.
41. Gür D, Gram negatif bakterilerde antibiyogram yorumu. *Ankem Dergi* 2002; 16: 174-177.
42. Hanlon GW. The emergence of multidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Lett Appl Microbiol.* 2005; 41 (5): 375-378.
43. Glew RH, Moellering Jr RC, Kunz LJ. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 79-97.
44. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr. WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. Baskı kitabında. Philadelphia: Lippincott; 1997; s:253-320.
45. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-515.
46. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2006; 24 (1): 39-44.
47. Gales A. C, R. Jones N, Forward K. R, Linares J, Sader H. S, Verhoef J. Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Acinetobacter and S. maltophilia in SENTRY*, *CID* 2001; 32 (Suppl 2) s:104-13.
48. Park D.R. The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care* June 2005 ;Vol 50 No 6: 742-765.

49. Ferrara A.M. Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents* , 2006; 27: 183–195.
50. Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. The Role of the Intensive Care Unit Environment in the Pathogenesis and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia, *Respiratory Care* June 2005; vol: 50: No: 6.
51. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; 41(6): 848-54.
52. KL. Shobha, Rao G.G., Kukkamalla A.M. Prevalence Of Non-fermenters In Urinary Tract Infections In A Tertiary Care Hospital, *Webmed Central Mic*, 2(1), 2011.
53. Bahar İ.H., Esen N. Acinetobacter türleri ve diğer Gram negatif nonfermentatif basiller, In: Willke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2195-2201, 2008.
54. Nerad J.L., Black S. Glucose nonfermenters Acinetobacter, In: Gorbach, S.L., Bartlett, J.G., Blacklow, N.R., *Infectious Diseases*, 3th ed., Lippincott Williams and Wilkins pres, 1757-1758, 2004.
55. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, Millar M. Bloodstream infection due to Acinetobacter spp: Epidemiology. Risk factors and impact of multi-drug resistance, *Eur. J. Mic. Infect. Dis.*, 27: 607-612, 2008.
56. Anunnatsiri S., Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *A.baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2011;42(3), 693-703.
57. Huang S.T., Chiang M.C., Kuo S.C., Lee Y.T., Chiang T.H., Yang S.P., Ti-Yin, Chen T.L., Fung C.P. Risk factors and clinical outcomes of patients with

- carbapenem-resistant *A.baumannii* bacteremia, J Microbiol Immunol Infect., 2012.
58. Kang C.I., Chung D.R., Peck K.R., Song J.H. The Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID), Clinical predictors of *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients admitted to the ED, Am J Emerg Med., 2011.
 59. Hanna H, Afif C, Alakech B, Boktour M, Tarrand J, Hachem R, Raad I. Central venous catheter-related bacteremia due to Gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2004; 25(8): 646-9.
 60. Petersen K, Cannegieter SC, van der Reijden TJ, van Strijen B, You DM, Babel BS. Diversity and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection at a military medical center. Journal of clinical microbiology. 2011; 49(1): 159-66.
 61. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. Journal of clinical microbiology. 2005; 43(9): 4916-7.
 62. Gleeson T, Petersen K, Mascola J. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with meropenem and rifampicin. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2005; 56(3): 602-3.
 63. Trottier V, Namias N, Pust DG, Nuwayhid Z, Manning R, Marttos AC Jr, Dunham MB, Schulman CI, McKenney MG. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill surgical patients. Surg Infect (Larchmt) 2007 Aug; 8(4): 437-43.
 64. Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2007; 28(6): 720-2.

65. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, Bouillon B, Heiss MM, Perbix W. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Critical care med.* 2005; 33(5): 1136-40.
66. Oncül O, Keskin O, Acar HV, Küçükardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, Top C, Nalbant S, Ozkan S, Emekdaş G, Cavaşlı S, Us MH, Pahsa A, Gökben M. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *The Journal of hospital infection.* 2002; 51(1): 47-51.
67. Fishbain J., Peleg A.Y. Treatment of *Acinetobacter* infections, *Reviews of Anti-infective Agents*, 51(1): 79-84,2010.
68. Alsan M., Klompas M. *Acinetobacter Baumannii*: An emerging and important pathogen, *J. Com. Journal*, vol (17), No.8, 363-369, 2010.
69. Leblebicioğlu, H. Parenteral solüsyonlar, in Leblebicioğlu H., Usluer G. Ulusoy S. *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 285-298, 2008.
70. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, Lau YJ, Wang LH, Liu KS, Tsai TY, Lin SY, Hsu MS, Hsu LY, Chang SC. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis.* 2010;14; 764-769.
71. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4): 355-363.
72. Ho PL, Ho AY, Chow KH, Lai EL, Ching P, Seto WH. Epidemiology and clonality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from a healthcare region in Hong Kong. *J Hosp Infect.* 2010; 74(4): 358-364.
73. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9): 826-836.
74. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, Amyes SG, Livermore DM. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA

- carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27(4): 351-353.
75. Kulah C, Mooij MJ, Comert F, Aktas E, Celebi G, Ozlu N, Rijnsburger MC, Savelkoul PH. Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak strains producing OXA-58 in Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2): 114-118.
 76. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB, Ghole VS. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2003; 9(2): 187-90.
 77. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci*. 2008; 15:5–14.
 78. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004; 53(4): 592-9.
 79. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012; 13(16): 2319-36.
 80. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005; 11(11): 868-73.
 81. Lee NY, Chang TC, Wu CJ, Chang CM, Lee HC, Chen PL, Lee CC, Ko NY, Ko WC. Clinical manifestations, antimicrobial therapy, and prognostic factors of monomicrobial *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia. *J Infect*. 2010 Sep;61(3): 219-27
 82. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2010 Nov-Dec;25(6): 343-8.

83. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1333-1341.
84. Akalın H. Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2009. p. 133-47.
85. Akova M. Sulbaktam-sefoperazon: in vitro testi çalışmaları ve klinik kullanımında yeni veriler, *Flora*; 11 (ek2), 2006.
86. Dökmeci İ. Kemoterapötik ilaçlar. Dökmeci İ (Editör). Farmakoloji ilaç uygulamalarında temel kavramlarında. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri; 1992. s.705–786.
87. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 117–20.
88. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, Vrettou C, Paniara O, Giamarellou H, Roussos C. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection*. 2010; 38(3): 173-80.
89. Wolff M, Joly-Guillou ML, Farinotti R, Carbon C. In vivo efficacies of combinations of beta-lactams, beta-lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1406–1411.
90. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as mono therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1946–1952.
91. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

- isolates producing OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 537–540.
92. Leblebicioğlu H. Polimikrobiyal enfeksiyonlarda tedavi ve ampicilin-sulbaktam kullanımı, *Flora*; 9 (ek2), 2004.
 93. Pachón-Ibáñez ME, Fernández-Cuenca F, Docobo-Pérez F, Pachón J, Pascual A. Prevention of rifampicin resistance in *Acinetobacter baumannii* in an experimental pneumonia murine model, using rifampicin associated with imipenem or sulbactam. *J. Antimicrob Chemother* 2006; 58: 689–692.
 94. Çakır N. Karbapenemler in Leblebicioğlu H., Usluer G., Ulusoy S. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 307-321, 2008.
 95. Saltoğlu N. *A.baumannii* enfeksiyonları ve tedavisi, Klimik 2007 XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 204-207, 2007.
 96. Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimic. Agents Chemother* 1986; 30(1): 1-5.
 97. Spratt BG. Resistance to beta-lactam antibiotics mediated by alterations of penicillin-binding proteins. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Edited by Bryan LE, Heffter A, Heubner W. Berlin: Springer; 1989: 77-100.
 98. Akalın H. Çoğul Dirençli Gram negatif Bakteriler. In: *Hastane İnfeksiyonları*. Edited by Doğanay M, Ünal S. Ankara: Ankara Bilim Tıp Yayınevi; 2003: 269–289.
 99. Bradford PA. What's New in beta-lactamases? *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(1): 13-19.
 100. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289(1036): 321-331.
 101. Wiedemann B, Dietz H, Pfeifle D. Induction of beta-lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1:S42-47.

102. Livermore DM. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8(4): 557-584.
103. Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan Gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997; 1: 38-45.
104. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *Ankem Derg* 1997; 11: 205-207.
105. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(6): 1211-1233.
106. Medeiros AA. Beta-Lactamases: quality and resistance. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3 Suppl 4:s:2-9.
107. Livermore DM. Beta-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D: 25-41.
108. Hall LM, Livermore DM, Gur D, Akova M, Akalin HE. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(8): 1637-1644.
109. Quiroga MI, Franceschini N, Rossolini GM, Gutkind G, Bonfiglio G, Franchino L, Amicosante G. Interaction of cefotetan and the metallo-beta-lactamases produced in *Aeromonas* spp. and in vitro activity. *Chemotherapy* 2000; 46(3): 177-183.
110. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(2): 223-232.
111. Bush K. Metallo-beta-lactamases: a class apart. *Clin Infect Dis* 1998; 27 Suppl 1: S48-53.
112. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78(6A): 3-21.

113. Neu HC. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am J Med 1985; 79(2A): 2-13.
114. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997; 46(RR-1): 1-79.
115. Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 159-166.
116. Alp E, Voss A. Ventilator associated pneumonia and infection control. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006; 5: 7.
117. Roberts N, Moule P. Chlorhexidine and tooth-brushing as prevention strategies in reducing ventilator-associated pneumonia rates. Nurs Crit Care 2011; 16: 295- 302.
118. Saltoğlu N. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi ve kontrolü. In: Öztürk R, Saltoğlu N, Aygün G (ed), Hastane enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi, Yayın No: 60. Ocak 2008, İstanbul, syf: 89-103.
119. Silva LT, Laus AM, Canini SR, Hayashida M. Evaluation of prevention and control measures for ventilator-associated pneumonia. Rev Lat Am Enfermagem. 2011; 19: 1329-1336.
120. Weber DJ, Rutala WA. Nosocomial infections associated with respiratory therapy. In: Mayhall CG (eds), Hospital Epidemiology and Infection Control (3 rd). Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 748-758.
121. WMA, *Declaration Of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in *59th WMA General Assembly*, W.M. Association, Editor. October 2008: Seoul.
122. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, *İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu*. 1995, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara.
123. Souli M, Gallani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug resistant and pan-drug resistant Gram negative bacilli in Europe. Eurosurveillance 2008, 13 (47): 20.

124. Kulah C, Mooij MJ, Comert F, Aktas E, Celebi G, Ozlu N, Rijnsburger MC, Savelkoul PH. Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak strains producing OXA-58 in Turkey, *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Aug; 36(2): 114-8.
125. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25: 35-41.
126. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş ET, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010; 24: 28-33.
127. Özdem B, Gürelık FÇ, Çelikbilek N, Balıkçı H, Açıkğöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 526-34.
128. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24: 215-9.
129. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının Etest yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Derg* 2011; 25: 79-83.
130. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, Leblebicioğlu H, Fisher D, Álvarez-Moreno C, Khader IA, Del Rocío González Martínez M, Cuellar LE, Navoa-Ng JA, Abouqal R, Guanchede Garcell H, Mitrev Z, Pirez García MC, Hamdi A, Dueñas L, Cancel E, Gurskis V, Rasslan O, Ahmed A, Kanj SS, Ugalde OC, Mapp T, Raka L, Yuet Meng C, Thu le TA, Ghazal S, Gikas A, Narváez LP, Mejía N, Hadjieva N, Gamar Elanbya MO, Guzmán Sirtt ME, Jayatilleke K; INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *American journal of infection control*. 2012; 40(5): 396-407.

131. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010; 42(10): 741-6.
132. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J. Infect.* 2012; 64(3): 282–290.
133. Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H. Activities of various β -lactams and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against *A.baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11(1):24–30.
134. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *Acinetobacter* isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(3): 902–905.
135. Lee JH, Choi CH, Kang HY, Lee JY, Kim J, Lee YC, Seol SY, Cho DT, Kim KW, Song do Y, Lee JC. Differences in phenotypic and genotypic traits against antimicrobial agents between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 59(4): 633–639.
136. Lin YC, Sheng WH, Chen YC, Chang SC, Hsia KC, Li SY. Differences in carbapenem resistance genes among *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* genospecies 3 and *Acinetobacter* genospecies 13TU in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2010; 35(5): 439–443.
137. The Center for Disease Dynamics, Economics and Policy website. www.cddep.org/ResistanceMap/bug-drug/AB-CP (Accessed 15 April 2012).
138. Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Comprehensive assessment of tigecycline activity tested against a worldwide collection of *Acinetobacter* spp. (2005–2009). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 68(3): 307–311.
139. Wang YF, Dowzicky MJ. *In vitro* activity of tigecycline and comparators on *Acinetobacter* spp. isolates collected from patients with bacteremia and MIC

- change during the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 68(1): 73–79.
140. Ayşe Gül Özseven, Emel Sesli Çetin, Buket Cicioğlu Arıdoğan, Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri, 2012.
 141. L. Poirel, P. Nordmann. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826–836.
 142. Ergin A, Hascelik G, Eser OK. Molecular characterization of oxacillinases and genotyping of invasive *Acinetobacter baumannii* isolates using repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction in Ankara between 2004 and 2010, *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(1): 26-31.
 143. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, Korten V, Quintana A, Laeuffer JM, Seak JC, Flamm RK, Morrissey I. COMPACT study group. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66(5): 1070–1078.
 144. Meric M, Kasap M, Gacar G, Budak F, Dundar D, Kolayli F, Eroglu C, Vahaboglu H. Emergence and spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital in Turkey. *FEMS Microbiol Lett.* 2008 May; 282(2): 214-8.
 145. Aylin Üsküdar Güçlü. Molecular analysis of beta lactamases in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care units, 2011.
 146. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B, Reijden TV, Dijkshoorn L. Clonal diversity and high prevalence of OXA-58 among *Acinetobacter baumannii* isolates from blood cultures in a tertiary care centre in Turkey, *Infect Genet Evol.* 2013 Mar; 14: 92-7.
 147. Adams-Haduch JM, Onuoha EO, Bogdanovich T, Tian GB, Marschall J, Urban CM, Spellberg BJ, Rhee D, Halstead DC, Pasculle AW, Doi Y. Molecular epidemiology of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(11): 3849–3854.