



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KSÜ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİNDE HASTANE ENFEKSİYONU  
ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN *Acinetobacter  
baumannii* İZOLATLARININ HIZLI MOLEKÜLER  
EPİDEMİYOLOJİK TANISI**

**ARZU KAYIŞ**

**DOKTORA TEZİ  
BİYOMÜHENDİSLİK VE BİLİMLERİ ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KSÜ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİNDE HASTANE ENFEKSİYONU  
ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN *Acinetobacter  
baumannii* İZOLATLARININ HIZLI MOLEKÜLER  
EPİDEMİYOLOJİK TANISI**

**ARZU KAYIŞ**

**Bu tez,  
Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalında  
DOKTORA  
derecesi için hazırlanmıştır**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Arzu KAYIŞ tarafından hazırlanan “KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesinde hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının hızlı moleküler epidemiyolojik tanısı” adlı bu tez, jürimiz tarafından 15/05/2018 tarihinde oy birliği / oy çokluğu ile Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Murat ARAL (DANIŞMAN) .....  
Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. İsmail AKYOL (ÜYE) .....  
Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Dr. Öğretim Üyesi Özlem Eren KIRAN (ÜYE) .....  
Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Pınar ÇIRAGİL (ÜYE) .....  
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Çukurova Üniversitesi

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL (ÜYE) .....  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Gaziantep Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Doç. Dr. Mustafa ŞEKKELİ .....  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

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

ARZU KAYIŞ

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2015/3-81M

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

**KSÜ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİNDE HASTANE ENFEKSİYON  
ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN *Acinetobacter baumannii* İZOLATLARININ  
HIZLI MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİK TANISI**

**(DOKTORA TEZİ)**

**ARZU KAYIŞ**

**ÖZET**

Hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara yol açan *Acinetobacter baumannii*, önemli bir hastane kökenli patojendir. Bu bakteri, pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu ve menenjit gibi çeşitli enfeksiyonlardan izole edilebilir. Birçok antibiyotik sınıfına, özellikle de karbapenemlere direnç geliştirmesi nedeniyle *Acinetobacter baumannii* ciddi bir klinik problem haline gelmiştir. Bu çalışmada, hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının klonal ilişkilerinin rep-PCR yöntemiyle belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada Haziran 2014-Ekim 2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden, standart bakteriyolojik yöntemlerle izole edilen ve BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile tanımlanan hastane kökenli 70 *Acinetobacter baumannii* izolatı kullanılmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının farklı antibiyotiklere duyarlılıkları BD phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii* izolatlarındaki antibiyotik direnç oranları BD phoenix yöntemi ile sırasıyla; ertapenem %100, amoksisilin/klavulanat, ampisilin, seftriakson, sefuroksim %98.6, aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, imipenem, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam %97.1, sefepim, gentamisin, meropenem ve netilmisin %95.7, amikasin %91.4, trimetoprim-sulfametoksazol %88.5, tigesiklin %45.7, kolistin %4.3 olarak bulunmuştur. Rep-PCR ile yapılan klonal ilişki analizi sonucunda; biri baskın klon olmak üzere 10 klon tespit edilmiştir. İzolatlar arasındaki benzerlik oranı %95.8 olarak saptanmıştır. 1. klon baskın klon olarak belirlenmiştir. 70 *Acinetobacter baumannii* izolatının %68.6 (n= 48/70)'sının 1. klona ait olduğu tespit edilmiş; 4. klona ait 8 izolat, 6. ve 2. klona ait 3'er izolat, 3. ve 5. klona ait 2'şer izolat, diğer klonlarda (7., 8., 9., 10.) ise birer izolat saptanmıştır. Baskın klondaki (1. klon) izolatların 33'ü (%68.7) yoğun bakım ünitelerinden, 15'i (%31.3) kliniklerden elde edilmiştir. Baskın klondaki ilk ve son izolatın izolasyon tarihleri arasında

18 aylık süre olduğu belirlenmiştir. Hastanemiz yoğun bakım unitelerinde ve diğer servislerde hakim olduğu g r lm ştir. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu yayıldığı d ş n lm ştir. Çalışmada kullanılan rep-PCR diversilab yönteminin epidemiyolojik çalışmalarda ve enfeksiyon kontrolünde kullanılabilecek kolay uygulanabilen, hızlı ve başarılı bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Dirençli izolatların hastane ortamındaki dağılımının klonal ilişki göstermesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini bir kez daha göstermiştir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, klonal ilişki, rep-PCR, hastane enfeksiyonu.

Kahramanmaraş Sütçü Imam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Mayıs / 2018

Danişman: Prof. Dr. Murat ARAL

Sayfa sayısı: 120

**RAPID MOLECULAR EPIDEMIOLOGIC DIAGNOSIS OF *Acinetobacter baumannii* ISOLATES ISOLATED AS HOSPITAL INFECTION AGENT IN KSU RESEARCH AND PRACTICE HOSPITAL**

**(PhD THESIS)**

**ARZU KAYIŞ**

**ABSTRACT**

*Acinetobacter baumannii* is a major nosocomial pathogen which can cause infections with high morbidity and mortality in hospitalized patients. *Acinetobacter baumannii* may be isolated from various infections such as pneumonia, bacteremia, urinary track infections, wound infections and meningitis. In recent years *Acinetobacter baumannii* has become a serious clinical problem because of the development of resistance to many antibiotics, especially to carbapenems. The aim of this study was to determine the clonal relationship between isolates of nosocomial *Acinetobacter baumannii* by using rep-PCR method. 70 nosocomial *Acinetobacter baumannii* isolates identified by BD Phoenix automated microbiology system and isolated by standard bacteriologic methods from various clinical samples that sent to Medical Microbiology Laboratory of Kahramanmaraş Sutcu Imam University Research and Practice Hospital at the period of June 2014-October 2016 were used in this study. The sensitivity of *Acinetobacter baumannii* isolates to different antibiotics is determined by BD Phoenix automated microbiology system. Antibiotic resistance rates obtained from isolates of *Acinetobacter baumannii* by BD Phoenix method; ertapenem 100%; amoxicillin-clavulanate, ampicillin, ceftriaxon, cefuroxime 98.6%; aztreonam, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem, piperacillin and piperacillin-tazobactam 97.1%; cefepime, gentamicin, meropenem and netilmicine 95.7%; amikacine 91.4%; trimethoprim-sulfamethoxazole 88.5%; tigecycline 75.7%; colistine 4.3% respectively. As a result of the clonal correlation analysis with Rep-PCR; 10 clones were identified, one being the main clone. The similarity rate between isolates was 95.8%. Clone 1 was found to be the dominant type. Forty eight (68.6%) of the 70 *Acinetobacter baumannii* isolates belonged to clone 1, 8 isolates (11.4%) to clone 4, 3 isolates to clone 6 and 2, 2 isolates to clone 3 and 5, one of each to the other clones (7., 8., 9., 10.). Dominant clone (clone 1 ) was isolated from 68.75% (33/48), 31.25% (15/48) intensive care unit and clinics, respectively. The time interval between the first and last isolate was eighteen

months in dominant clone. Isolates of the clone 1 were found to be dominant at the intensive care and other clinics in our hospital. It is concluded that *Acinetobacter baumannii* isolates were scattered as a result of cross transmission and patient transfer among clinics in the hospital. It has been concluded that the rep-PCR diversilab method used in the study is an easy, fast and successful method that can be used in epidemiological studies and infection control. The clonal relationship of resistant isolates in the hospital environment has once again shown the importance of infection control measures.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, clonal relationship, rep-PCR, nosocomial infection.

Kahramanmaraş Sutcu Imam University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Bioengineering and Sciences, May / 2018

Supervisor: Professor Dr. Murat ARAL

Page number: 120



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başlamam için beni teşvik eden, doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında da beni destekleyen, bilgi ve tecrübesi ile bana yol gsteren değerli hocam Prof. Dr. Murat ARAL'a, doktora dersleri sırasında bana büyük katkıları olan tez izleme komisyonu üyeleri Prof. Dr. İsmail AKYOL ve Dr. Öğretim Üyesi Özlem Eren KIRAN hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca ve tez çalışması sırasında yardım ve desteklerini gördüğüm hocalarım Öğr. Gör. Dr. Zerife ORHAN, Öğr. Gör. Nermin DEMİRCİ ve Öğr. Gör. S.Özlem ÜÇGÜL'e, arkadaşım Neslihan TEMİZ DOĞAN'a, Tıp Fakültesi laboratuvarında çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen tüm laborant arkadaşlarıma, özellikle tez yazım aşamasında bana yardım eden, yol gsteren ve motive eden Doç. Dr. Kezban Tülay YALÇINKAYA hocama teşekkürü bir borç bilirim.

Herzaman olduğu gibi bu süreçte de beni destekleyen, yardım eden başta kardeşim Songül KAYIŞ olmak üzere hayattaki en büyük şansım aileme teşekkür ederim.

ARZU KAYIŞ

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	iii
TEŞEKKÜR .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
1.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Genel Özellikleri .....	2
1.1.2. Taksonomi ve tarihçe .....	2
1.1.3. Mikrobiyolojik özellikleri ve tür tanımlaması .....	4
1.1.4. Epidemiyoloji .....	7
1.1.5. Virülans faktörleri .....	9
1.1.5.1. Hücre duvarı organizasyonu .....	10
1.1.5.2. Biyofilm .....	11
1.1.5.3. Demir alım mekanizmaları .....	12
1.2. Yol Açtığı Hastane Enfeksiyonları .....	12
1.2.1. Solunum sistemi enfeksiyonları .....	13
1.2.2. Bakteriyemi .....	14
1.2.3. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları .....	15
1.2.4. Üriner sistem enfeksiyonları .....	16
1.2.5. Yumuşak doku enfeksiyonları .....	16
1.2.6. Diğer enfeksiyonlar .....	17
1.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> Enfeksiyonlarında Tedavi .....	17
1.4. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	21
1.4.1. Antibiyotiğe özgü direnç mekanizmaları .....	21
1.4.1.1. Beta-Laktam antibiyotiklere karşı direnç .....	21
1.4.1.2. Aminoglikozid direnci .....	23
1.4.1.3. Kinolon direnci .....	23
1.4.1.4. Tetrasiklin direnci .....	23
1.4.1.5. Peptid yapılı antibiyotiklere direnç .....	23
1.4.1.6. Trimetoprim sulfametoksazol direnci .....	24
1.4.1.7. Kloramfenikol direnci .....	24
1.4.2. Çoklu ilaç direnç mekanizmaları .....	24
1.4.2.1. AdeABC pompa sistemi .....	24
1.4.2.2. AbeM ve diğer pompa sistemleri .....	25
1.5. Epidemiyolojik Tiplendirme Yöntemleri .....	26
1.5.1. Fenotipik tiplendirme yöntemleri .....	27

1.5.1.1. Biyotiplendirme.....	27
1.5.1.2. Antibiyotipleme.....	27
1.5.1.3. Serotiplendirme.....	27
1.5.1.4. Bakteriyofaj ve bakteriyosin tiplendirmesi.....	28
1.5.2. Genotipik tiplendirme yöntemleri.....	28
1.5.2.1. PFGE.....	28
1.5.2.2. Arbitrarily primed (Random Amplified) PCR (AP-PCR).....	30
1.5.2.3. Rep-PCR.....	31
1.5.2.4. AFLP.....	33
1.5.2.5. MLST.....	33
1.5.2.6. PCR-ESIMS.....	34
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	35
2.1. Epidemiyolojik Çalışmalar.....	35
2.2. Antibiyotik Direnci İle İlgili Yapılan Çalışmalar.....	38
2.3. Klonal ilişki ile ilgili Çalışmalar.....	41
3. MATERYAL VE METOT.....	44
3.1. Materyal.....	44
3.1.1. Kimyasallar.....	44
3.1.2. Cihazlar.....	44
3.1.3. Kullanılan diversilab kitleri.....	44
3.2. Metot.....	45
3.2.1. Örneklerin toplanması.....	45
3.2.2. Biyokimyasal identifikasyon.....	48
3.2.2.1. Koloni morfolojisi.....	48
3.2.2.1. Gram boyama.....	48
3.2.2.2. Katalaz testi.....	48
3.2.2.3. Oksidaz testi.....	49
3.2.2.4. BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile identifikasyon ve antibiyotik direncinin belirlenmesi.....	49
3.2.3. Rep-PCR diversilab sistemi ile moleküler tiplendirme.....	50
3.2.3.1. DNA izolasyonu.....	51
3.2.3.2. Rep-PCR uygulaması.....	51
3.2.3.3. DiversiLab DNA labchip uygulaması.....	52
3.2.3.3.1. Jel-Boya matriks hazırlanması.....	52
3.2.3.3.2. Çip yükleme.....	52
3.2.3.4. İzolatların rep-PCR parmak izi ilişkilerinin değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz.....	53
3.2.4. Hastane enfeksiyonları (sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar) tanımlama kriterleri.....	54

	<b><u>Sayfa No</u></b>
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR.....	82
EKLER.....	104
ÖZ GEÇMİŞ.....	111



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

Şekil 1.1. Genom içindeki tekrarlayan dizilere primerlerin tutunması ve çoğaltılması.....	33
Şekil 1.2. Fragmanların floresans yoğunluğuna göre oluşan grafikler .....	33
Şekil 3.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> gram boyama görüntüsü .....	48
Şekil 3.2. Katalaz testi.....	49
Şekil 3.3. DiversiLab çalışma akış şeması .....	54
Şekil 4.1. 70 <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatına ait dendogram.....	59
Şekil 4.2. İzolatlar arasındaki benzerlik oranı.....	60
Şekil 4.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının “scatterplot” analizi.....	61
Şekil 4.4. Key 1-48’e ait overlay görüntüsü.....	62
Şekil 4.5. Key 40-41’e ait overlay görüntüsü.....	62
Şekil 4.6. Key 40-43’e ait overlay görüntüsü.....	63
Şekil 4.7. Key 43-48’e ait overlay görüntüsü.....	63
Şekil 4.8. Key 50-51’e ait overlay görüntüsü.....	64
Şekil 4.9. Key 53-54’e ait overlay görüntüsü.....	64
Şekil 4.10. Key 60-61’e ait overlay görüntüsü.....	64
Şekil 4.11. Key 60-62’ye ait overlay görüntüsü.....	65

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 3.1. Çalışmaya alınan <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının detay bilgileri .....	46
Çizelge 3.2. Rep-PCR amplifikasyonunda bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı....	52
Çizelge 3.3. Rep-PCR amplifikasyon koşulları.....	52
Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatları ile ilgili hastane enfeksiyonlarının dağılımı. ....	55
Çizelge 4.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının elde edildiği servisler .....	56
Çizelge 4.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının elde edildiği klinik örnekler.....	57
Çizelge 4.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri.....	58
Çizelge 4.5. 1. klondaki 48 <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatının elde edildiği servisler ...	66
Çizelge 4.6. 1. klondaki 48 <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatına ait hastane enfeksiyon tanıları.....	66
Çizelge 5.1. Bu çalışmada ve bazı çalışmalardaki <i>Acinetobacter baumannii</i> izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%).....	72

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AFLP</b>	: Amplified fragment length polymorphism
<b>AIDS</b>	: Acquired immune deficiency syndrome
<b>APACHE</b>	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>AP-PCR</b>	: Arbitrarily primed polimeraz chain reaction
<b>Ark.</b>	: Arkadaşlar(ı)
<b>ATCC</b>	: American Type Culture Collection
<b>BAP</b>	: Biofilm associated protein
<b>BOS</b>	: Beyin omirilik sıvısı
<b>bp</b>	: Base pair (baz çifti)
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CAE</b>	: Cerrahi alan enfeksiyonu
<b>CHEF</b>	: Contour-clamped homogenous electric field
<b>CLSI</b>	: Clinical and laboratory standards institute
<b>ÇİD</b>	: Çoklu ilaç direnci
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DTA</b>	: Derin trakeal aspirat
<b>ESIMS</b>	: Elektrosprey iyonizasyon kütle spektrofotometrisi
<b>EUCAST</b>	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>FIGE</b>	: Field inversion (alan değiştirme) gel electrophoresis
<b>Fur</b>	: Ferric iron uptake regulator
<b>H.E.</b>	: Hastane enfeksiyonları
<b>HKP</b>	: Hastane kökenli pnömoni
<b>Kb</b>	:Kilobaz
<b>kDa</b>	:Kilodalton
<b>MALDI-TOF</b>	: Matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight

<b>MDR</b>	: Multi drug resistant
<b>MIC</b>	: Minimal inhibitor concentration
<b>MİK</b>	: Minimal inhibisyon konsantrasyonu
<b>MLST</b>	: Multilocus sequence typing
<b>NHSN</b>	: National Healthcare Safety Network
<b>NNIS</b>	: National Nosocomial Infections Surveillance
<b>OMP</b>	: Outer membrane protein
<b>OXA</b>	: Okzasilinaz
<b>PCR</b>	: Polimeraz chain reaction
<b>PFGE</b>	: Pulsed field gel electrophoresis
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RAPD</b>	: Random polimorfik DNA amplification
<b>RE</b>	: Restriksiyon endonükleaz
<b>Rep-PCR</b>	: Repetitive extragenic palindromic elements PCR
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>rpm</b>	: Revolutions per minute (Dakikada dönüş hız birimi)
<b>Spp.</b>	: Species pulural, türler
<b>TSİ</b>	: Triple sugar iron
<b>VİP</b>	: Ventilatör ilişkili pnömoni
<b>YİD</b>	: Yaygın ilaç dirençli
<b>YVIP</b>	: Yüksek olasılı ventilatör ilişkili pnömoni
<b>YBÜ</b>	: Yoğun bakım ünitesi
<b>µl</b>	: Mikrolitre
<b>µm</b>	: Mikrometre



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), 1970'li yıllardan beri önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında anılan ve günümüzde tüm dünyadaki hastane enfeksiyonlarında, özellikle yoğun bakım ve yanık ünitelerinde en sık izole edilen patojenlerden biri haline gelmiştir (Towner, 2009). Günümüzde geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha yoğun ve sıklıkla da irrasyonel kullanımı gibi faktörlerin etkisiyle hastane ortamlarında çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar yerleşmiştir. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoniler, cerrahi yara enfeksiyonları ve yanık enfeksiyonları gibi steril alanlara müdahaleye bağlı olarak görülen hastane enfeksiyonlarından yoğun olarak çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *A.baumannii* suşları izole edilmiştir (Gökmen ve ark., 2012). Yapılan çok sayıdaki moleküler bazlı izlem çalışmasında, karbepenem dirençli belirli klonların tüm dünyada hastaneler içerisinde persiste ederek klonal genişleme gösterme eğiliminde olduğu ortaya konmuştur (Turton ve ark., 2004; Nemec ve ark., 2004; Coelho ve ark., 2006; Gökmen ve ark., 2012).

Hastane enfeksiyonuna neden olan patojenlerin erken ve doğru olarak saptanması, gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin hızla alınması ve enfeksiyonun büyük çaplı bir salgına dönüşmeden önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Moleküler tiplendirme veya genotiplendirme, tür içinde değişken ancak suşlarda stabil olan belirli bir genetik gösterge kullanılarak, salgın sırasında toplanan ve epidemiyolojik olarak ilişkili izolatların genetik olarak ilişkili olup olmadıklarının araştırılması esasına dayanmaktadır. Genel olarak epidemiyolojik yönden ilişkili izolatlar klonal olarak da ilişkili olup, ortak bir kaynaktan köken alır. Klonal ilişkinin ortaya konulmasıyla epidemik izolatlar, sporadik veya endemik olanlardan ayrılmakta bu şekilde enfeksiyonun kaynağı belirlenebilmektedir. (Durmaz, 2001; 2005; Peleg ve ark., 2008). Hastane enfeksiyonlarının moleküler epidemiyolojik değerlendirmesinde kullanılacak yöntemin, hızlı, rutin kullanıma uygun, tekrarlanabilirliği ve ayırım gücü yüksek ve sonuçların objektif kriterlere dayalı olarak kolay yorumlanabildiği bir yöntem olması gerekmektedir. Son yıllarda repetitive extragenic palindromic elements PCR (rep-PCR) yönteminin, hızlı ve kolay uygulanabilirliği ile dikkat çeken Diversilab® sistemi (bioMérieux, Fransa) ile sunulması, yarı otomatize şekilde moleküler tiplendirme olanağı sağlamıştır. Bu yöntemin altın standart kabul edilen pulsed field gel elektroforezi (PFGE) ve fluorescent amplified fragment-length polymorphism (f-AFLP) tiplendirme yöntemleri ile karşılaştırılabilir

sonuç verdiği gösterilmiştir (Healy ve ark., 2005; Saeed ve ark., 2006). Yaptığımız bu çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* izolatlarının rep-PCR yöntemi ile klonal ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Böylece hastanemizde uygulanmakta olan enfeksiyon kontrol önlemlerinin ne derece etkili olduğu değerlendirilerek gerekli ek önlemlerin alınması, sağlık personeli ve hastaların eğitimi konularında katkı sağlanacaktır. Aynı zamanda üniversitemizde bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

## **1.1. *Acinetobacter baumannii*'nin Genel Özellikleri**

### **1.1.2. Taksonomi ve tarihçe**

Son 30 yılda birçok taksonomik değişikliğe uğrayan *Acinetobacter* türleri ilk kez 20. yüzyılın başlarında 1911 yılında Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck tarafından kalsiyum asetatlı bir besiyeri kullanılarak topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıllarda benzer mikroorganizma, *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii glucidolytica*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum* ve *Achromobacter mucosus* gibi adlarla 15 ten fazla farklı cins ve tür olarak tanımlanmıştır. Brisou ve Prevot, 1954 yılında, *Achromobacter* cinsinde ki hareketsiz (non-motile) mikroorganizmaları hareketli (motile) mikroorganizmalardan ayırmak için *Acinetobacter* ismini cins ismi olarak önermişlerdir. Ancak bu tanım 1968 yılında Baumann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra kabul görmüştür (Peleg ve ark., 2008). 1968 yılında Baumann ve arkadaşlarının çalışmasında daha önce tanımlanmış farklı türlerin tek bir cinsde ait olduğu ve daha ileri bir sınıflandırmanın fenotipik karakterlere göre mümkün olmadığı ortaya konmuştur (Baumann ve ark., 1968). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1974 yılı baskısında, *Acinetobacter* cinsi içerisinde *Acinetobacter calcoaceticus* (*A.calcoaceticus*) tek tür olarak tanımlanmış ve listelenmiştir. Ancak "Approved List of Bacterial Names" listesinde glukozdan asit oluşturma özelliği temel alınarak *A.calcoaceticus* ve *Acinetobacter lwoffii*'yi (*A.lwoffii*) içeren iki farklı tür yer almıştır (Peleg ve ark., 2008).

1986 yılında Bouvet ve Grimont deoksiribonükleik asit (DNA)-DNA hibridizasyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* cinsini 12 DNA (hibridizasyon) grubuna ayırmışlardır. Cinsin uzun ve karmaşık tarihçesinde Bouvet ve Grimont tarafından

sağlanan bu büyük gelişmede 12 DNA grubundan 6'sına fenotipik özelliklerine göre *A. calcoaceticus* (*Acinetobacter* gen. sp. 1), *A.baumannii* (*Acinetobacter* gen. sp. 2), *Acinetobacter haemolyticus* (*Acinetobacter* gen. sp. 4), *Acinetobacter junii* (*Acinetobacter* gen. sp. 5), *Acinetobacter johnsonii* (*Acinetobacter* gen. sp. 7) ve *A. lwoffii* (*Acinetobacter* gen. sp. 8) olarak resmi tür isimleri de verilmiştir. Çalışmada *Acinetobacter* gen. sp. 8 ile *Acinetobacter* gen. sp. 9'un fenotipik testler ile ayrımı yapılamamıştır (Bouvet ve Grimont, 1986). 1988 ve 1989 yıllarında Bouvet ve Jeanjean, Tjernberg ve Ursing ve Nishimura ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar daha önce Bouvet ve Grimont tarafından tarif edilen 12 *Acinetobacter* genomik türlerine ek olarak *Acinetobacter radioresistens* olarak isimlendirilen radyasyona dirençli fenotipik olarak farklı yeni bir *Acinetobacter* genomik türünün tanımlanması ile sonuçlanmıştır (Nishimura ve ark., 1988; Bouvet ve Jeanjean, 1989; Tjernberg ve Ursing, 1989). 1989'da Bouvet ve Jeanjean proteolitik *Acinetobacter* genomik türlerinden oluşan ve 13-17 arasında numaralandırılan 5 DNA grubu (*Acinetobacter* gen. sp.) tanımlamışlardır. Bunu takiben Tjernberg ve Ursing 13-15 (*Acinetobacter* gen. sp.) olarak numaralandırılan 3 DNA grubu tanımlamışlar ve 12 numaralı DNA grubunun *Acinetobacter radioresistens* ile aynı olduğunu göstermişlerdir (Bouvet ve Jeanjean, 1989; Tjernberg ve Ursing, 1989). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda Tjernberg ve Ursing'in tanımladığı DNA grubu 14 (*Acinetobacter* gen. sp. 14TU) ile Bouvet ve Jeanjean'ın tanımladığı DNA grubu 13 (*Acinetobacter* gen. sp. 13BJ)'ün aynı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tanımlanan *Acinetobacter* türlerinden *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* gen. sp. 3 ve *Acinetobacter* gen. sp. 13TU'nun birbirlerine genetik olarak yakın türler olduğu ve fenotipik testlerle tür düzeyinde ayrılmasının zor olduğu belirtilmiş ve bu türler *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleks olarak adlandırılmıştır (Gerner-Smidt ve ark., 1991; Gerner-Smidt, 1992). *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleksi, genus üyeleri içinde hastane kökenli enfeksiyonların en sık karşılaşılan nedenidir. Ancak *A. calcoaceticus* çevresel bir tür olduğu ve bilinen ciddi bir klinik hastalığa neden olmadığı için, klinik vakalarda etken olarak kompleks isminin kullanılması yanıltıcı olabilir (Peleg ve ark., 2008). 2001 ve 2003 yıllarında yapılan çalışmalarda *Acinetobacter parvus*, *Acinetobacter ursingii* ve *Acinetobacter schindleri* olarak adlandırılan üç insan kökenli tür ve aktif çamurdan (atık su arıtma tesislerinden) izole edilen *Acinetobacter baylyi*, *Acinetobacter bouvetii*, *Acinetobacter grimontii*, *Acinetobacter tjernbergiae*, *Acinetobacter townneri*, *Acinetobacter tandooii* ve *Acinetobacter gernerii* olarak adlandırılan yedi tür olmak üzere 10 yeni *Acinetobacter* türü bildirilmiştir (Nemec ve ark., 2001; Nemec ve ark., 2003; Carr ve ark.,

2003). Daha sonra yapılan moleküler çalışmalarda *Acinetobacter junii* ile *Acinetobacter grimontii* suşunun aynı olduğu tespit edilmiş ve sinonim olarak sınıflandırılmıştır (Vanechoutte ve ark., 2008). 2008 yılında orman toprağından izole edilen *Acinetobacter soli* olarak adlandırılan bir tür ve 2009 yılında ise insan ve hayvan örneklerinden izole edilen *Acinetobacter gyllenbergii* ve *Acinetobacter beijerinckii* olarak adlandırılan iki yeni tür bildirilmiştir (Kim ve ark., 2008; Nemeç ve ark., 2009). DNA hibridizasyon grubu olarak numaralandırılan *Acinetobacter* gen. sp. 10, *Acinetobacter* gen. sp. 11, *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleks içerisinde bulunan *Acinetobacter* gen. sp 3 ve *Acinetobacter* gen. sp 13TU fenotipik olarak diğer *Acinetobacter*'lerden ayrımı yapılarak sırasıyla *Acinetobacter berezinae*, *Acinetobacter guillouiae*, *Acinetobacter pittii* ve *Acinetobacter nosocomialis* olarak adlandırılmıştır (Nemeç ve ark., 2010; Nemeç ve ark., 2011).

### 1.1.3. Mikrobiyolojik özellikleri ve tür tanımlaması

*Acinetobacter* cinsi, zorunlu aerop, non-fermentatif, hareketsiz, DNA G+C içeriğı %39-%47 olan ve sıklıkla diplokok şeklinde görülen gram negatif bakterilerdir. Ancak klinik örneklerin direkt preparatlarında ve pozitif kan kültür şişelerinden hazırlanan preparatlarda başlangıçta gram pozitif kok olarak da görünebileceğı belirtilmektedir. Genellikle kapsüllü olan sınıf üyeleri gram boyama sırasında kristal viyoleyi tutma eğilimleri olduğundan yanlışlıkla gram pozitif olarak tanımlanabilmektedir. Üremenin logaritmik fazında 1-1,5 x 1,5-2,5 µm boyutlarında basil şeklinde, stasyoner fazında ise kok şeklinde, daha çok kokobasil, ikişerli, küme halinde veya kısa zincir olarak görülebilirler (Bahar ve Esen, 2008; Peleg ve ark., 2008; Jung ve Park, 2015; Almasaudi, 2016). Zor üreyen bir mikroorganizma değildirler ve besinsel olarak fakir ortamlarda hatta antiseptiklerin varlığında bile yaşamaktadırlar. Genel üretim besiyerlerinde 35-37°C'de kolayca üreyebilirler. *Acinetobacter*'lerin birçok karbon ve enerji kaynağını kullanabilme yetenekleri rutin laboratuvar ortamında kolayca üretilmelerini sağladıkları gibi doğada yaygın olarak bulunmalarını da açıklamaktadır. Üç şekerli demirli besiyeri (TSI: Triple Sugar Iron Agar) ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar. Kanlı agarda 24 saatlik inkübasyondan sonra genellikle 0.5-2 mm çapında düz ve opak koloniler oluştururlarken, bazende mukoid, grimsi beyaz koloniler oluştururlar (Schreckenberger ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008; Almasaudi, 2016). MacConkey agar ve Eozin Metilen Blue agar'da renksiz veya hafif pembemsi koloniler yaparlar (Koneman ve ark., 2006). Koloniler MacConkey agarda bakterinin besiyeri içeriğinde bulunan kristal viyoleyi

absorblaması sonucu mor renkte de görülebilir (Schreckenberger ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008). *Acinetobacter* türlerinin çoğu daha küçük ve daha şeffaf koloniler oluştururken, *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* komplekse ait türlerin kolonileri bir gecelik kültürden sonra 1,5-3 mm çapa ulaşır. *A. calcoaceticus*-*A.baumannii* kompleksinin kolonileri bu özellikleri ile *Enterobacteriaceae* üyelerine benzerler. *A. calcoaceticus*-*A.baumannii* kompleks dışındaki bazı *Acinetobacter* türleri McConkey agarda üremeyerek *Enterobacteriaceae*'den farklılık gösterirler. *Acinetobacter haemolyticus* (*A. haemolyticus*) izolatları ve *Acinetobacter* genomik tür; 6, 13BJ, 14BJ, 15BJ, 16 ve 17 gibi henüz iyi tanımlanmamış bazı türler koyun kanlı agarda hemoliz özelliği gösterebilirken *A. calcoaceticus*-*A. Baumannii* komplekse ait türlerde bu özellik görülmemektedir (Peleg ve ark., 2008).

DNaz, oksidaz ve indol negatif, glukozu oksitleyen, katalaz pozitif olan *Acinetobacter*'lerin birçoğu nitratları nitritlere indirgeyemezler (Koneman ve ark., 2006; Schreckenberger ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008; Almasaudi, 2016). Gram boyamada sıklıkla *Moraxella* ya da *Neisseria* olarak yanlış tanımlanabilen *Acinetobacter*'ler, bu sınıflardan oksidaz reaksiyonunun negatif olması ile ayrılırlar. *Acinetobacter* türlerinin glukozu fermente edememesi, nitratı indirgeyememesi ve anaerobik ortamda üreyememesi gibi özellikleri *Enterobacteriaceae*'lerden ayrımlarının yapılmasında sağlar (Peleg ve ark., 2008). Yine bazı yayınlarda *Acinetobacter*'lerin sakkarolitik ve asakkarolitik olarak iki tür şeklinde ayrımlarının yapılabileceğinden söz edilmektedir (Forbes ve ark., 2002). *A. baumannii* sakkarolitik ve karbonhidratlardan asit oluşturur (Koneman ve ark., 2006; Schreckenberger ve ark., 2007). Glukoz eklenmiş kanlı agarda veya tirozin içeren kalp infüzyon agarda glukozu okside eden bazı *Acinetobacter* türleri, kahverengi renk değişimine yol açarlar. Bu olay, MacConkey ve Mueller-Hinton besiyerlerinde de gözlenmiştir. *Acinetobacter*'lerin klinik ve çevre örneklerinden üretilmelerini için seçici-ayırıcı besiyerleri de geliştirilmiş olup; bromkrezol moru, safra tuzları, laktoz, maltoz şekerleri, pepton, kazein, sodyum klorür içeren Herellea agar klinik örneklerden; vankomisin, sefsulodin, sefradin gibi antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium ise hem klinik örneklerden hem de çevreden *Acinetobacter*'lerin izole edilmesinde kullanılabilen seçici ve ayırt edici besiyerleridir (Schreckenberger ve ark., 2007; Almasaudi, 2016).

*Acinetobacter* türlerinin identifikasyonu; sitokrom oksidaz aktivitesinin olmaması, hareketsizlik ve penisiline direnç temeline dayanılarak yapılabilir (Koneman ve ark., 2006;

Schreckenberger ve ark., 2007). Rutin laboratuvar koşullarında biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır. Bu ayrımında glukoz oksidatif etki, hemoliz ve 44°C'de üreyebilme genellikle yeterli olmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilme özelliği ile diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C'de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (Schreckenberger ve ark., 2007).

Klasik mikrobiyolojik yöntemler dışında otomatize sistemler ve moleküler yöntemlerle de *Acinetobacter* tür ayrımı yapılabilmektedir. *Acinetobacter*'leri diğer gram negatif nonfermentatiflerden ayırabilen belirli bir metabolik test yoktur. *Acinetobacter* cinsi üyelerinden bazıları API 20 NE gibi ticari sistemlerin de içinde bulunduğu fenotipik yöntemlerle tanımlanabilir. Fakat bu fenotipik testler, *Acinetobacter* sınıfına ait yeni keşfedilen türlerin tanımlanmasında etkili değildir. *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksine ait türlerin fenotipik özelliklerinden yola çıkılarak birbirlerinden ayrılması zordur (Nemec ve ark., 2011). Bu türlerin ayrımı için moleküler teknikler gerekli olmaktadır (Peleg ve ark., 2008). Tür tanımlamasını manuel ya da yarı otomatize olarak yapan ve günümüzde tanı laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan API20 NE, Vitek 2:0, Phoenix ve MicroScan Walk Away sistemleri de *A.baumannii* tanımlamasında bir takım sorunlara sahiptir. Bu sistemlere ait sorunlardan başlıcaları, tür tanımlanmasında kullanılan substratların özel olarak *Acinetobacter* tanımlanması için uygun hale getirilmemiş olması ve veritabanının sınırlı oluşudur. Bu sistemlerde *A.baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 3 ve *Acinetobacter* genomik tür 13 TU genellikle *A.baumannii* olarak tanımlanmaktadır (Horrevorts ve ark., 1995; Bernards ve ark., 1995; Bernards ve ark., 1996).

*Acinetobacter*'lerin tür düzeyinde sınıflandırılmasında DNA-DNA hibridizasyon yöntemi, referans standart yöntem olarak kabul edilir. Ancak çok emek isteyen bir yöntemdir ve rutin mikrobiyolojik laboratuvar işlemleri için kullanışlı değildir (Peleg ve ark., 2008). Bu yöntemin dışında *Acinetobacter*'lerin tür düzeyinde identifikasyonunu sağlayacak çeşitli moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar;

- Genom DNA-DNA hibridizasyonu (Bouvet ve ark., 1986).
- Restriksiyon enzim analizi: Amplified ribosomal DNA (16S rDNA) restriction analysis (ARDRA) (Vanechoutte ve ark., 1995; Dijkshoorn ve ark., 1998).

- Genom parmak izi analizi: Amplified fragment length polymorphism (AFLP) (Janssen ve ark., 1997; Nemeç ve ark., 2001).
- Ribotiplendirme (Gerner-Smidt, 1992).
- tRNA spacer fingerprinting (Ehrenstein ve ark., 1996).
- Restriksiyon enzim analizi: 16S-23S rRNA intergenic spacer sequences (Dolzani ve ark., 1995).
- Sekans analizi: 16S-23S rRNA Gene Spacer Region (Chang ve ark., 2005).
- Sekans analizi: *rpoB* (RNA polimeraz  $\beta$ -subunit) gen ve flanking spacers (La Scola ve ark., 2006).
- Bazı gen kompozisyonların ampikon analizi: Multilocus PCR, electrosprayionization mass spectrometry (PCR/ESIMS) (Ecker ve ark., 2006)

Tür tanımlamasında iyi sonuçlar veren ve rutin laboratuarlara girmiş bir yöntem de matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight (MALDI-TOF) kütle spektrofotometrisidir. Bu yöntem tür tanımlamasını bir saatten kısa bir sürede yapabilen etkin bir yöntem olmakla birlikte literatüre bakıldığında halen *Acinetobacter*'lerin tür düzeyinde tanımlanmasında oranların yeterli olmadığı belirtilmektedir (Seifert ve ark., 2007; Kishii ve ark., 2014). Fakat MALDI-TOF kütle spektrofotometrisi *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks içerisindeki türleri ayırmayabilecek şekilde geliştirilmeye devam edilmektedir (Sedo ve ark., 2013). PCR-ESIMS ve Higgins ve arkadaşları tarafından önerilen *gyrB* genlerindeki farklılıklardan faydalanan polimeraz zincir tepkimesi (PZT) temelli basit bir yöntem de *A. baumannii* ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU ayırımını hızlı bir şekilde yapabilmektedir (Ecker ve ark., 2006; Higgins ve ark., 2007).

Turton ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, *Acinetobacter spp.* izolatlarında *bla*<sub>OXA-51-benzeri</sub> karbapenemaz geni tespit edilen suşların *A. baumannii* olarak tanımlandığını bildirmişlerdir (Turton ve ark., 2006). Ancak daha sonraki çalışmalarla *A. baumannii* dışındaki türlerde de plazmit kökenli *bla*<sub>OXA-51-benzeri</sub> karbapenemaz geninin belirlenmesi, bu yöntemin tam güvenilir bir yöntem olmadığını düşündürmüştür (Lee ve ark., 2011; Zander ve ark., 2013).

#### 1.1.4. Epidemiyoloji

*Acinetobacter* türleri canlılarda ve cansız nesnelere yaşamlarını sürdürebilen, sıklıkla topraktan izole edilen, toplum kökenli enfeksiyonlarda ender rastlanılan ancak hastane kökenli enfeksiyonlardan sıklıkla izole edilen bakterilerdir (Koneman ve ark.,

2006). *Acinetobacter* türleri, yaşamlarını sürdürebilmek için gereksinimlerinin az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilmeleri nedeniyle doğada toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedirler (Towner, 1997; Allen ve Hartman, 2000).

Özellikle koltukaltı, kasık gibi nemli bölgeler basta olmak üzere derinin normal florasında yer alırlar. Sağlıklı bireylerin yaklaşık %25'inin derilerinde *Acinetobacter* türlerini taşıdığı belirtilmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter* türleri hastane personelinin derisinde sürekli bulunan en yaygın gram negatif mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır. Deri taşıyıcılığı oranlarının yüksek olması hasta bakımı sırasında bakterinin sağlık personeline geçmesine ve etkenin sürekli yayılmasına neden olur (Kaul ve ark., 1996). Sağlıklı gönüllüler ve yatan hastalar üzerinde karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada hastalarda *Acinetobacter* türleri ile kolonizasyon oranı %75 iken kontrol grubunda bu oran %42.5 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada en sık kolonizasyon bölgesi eller (%26), kasık bölgesi (%25), ayak parmak arası (%24), alın (%23) ve dış kulak yolu (%21) olarak saptanmıştır (Seifert ve ark., 1997). Deri dışında ağız boşluğu ve solunum yollarında da taşıyıcılık söz konusudur. %7 oranında faringeal kolonizasyon görülmektedir (Mulin ve ark., 1995). Hastaneye yatırılmamış bireylerde bu durum oldukça nadirdir. Hastanede yatan bireylerde ise özellikle salgın dönemlerinde taşıyıcılık hızı yüksek olup %7-18 oranında boğaz taşıyıcılığı görülmektedir. Trakeostomi sürüntülerinde bu oran %45'e kadar çıkmaktadır (Mulin ve ark., 1995; Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Patil ve Chopade, 2001). Hastanede yatan bireylerde deri ve solunum sistemi dışında sindirim sisteminde de kolonizasyon görülebilir (Jung ve Park, 2015).

*Acinetobacter* türlerinin hastanede uzun süre canlılığını koruması, hasta-personel, çevre ve kullanılan aletlerde kolonize olmaları, hastane kökenli enfeksiyonlara yol açmalarına neden olur (Seifert ve ark., 1995). Çevresel ortamlar dikkate alındığında, *Acinetobacter* türleri hastane havası, buhar makinesi, musluk, periton diyalizat banyoları, yataklar, tansiyon aletleri, anjiyografi kateteri ve ekipmanı, solunum tedavisi solüsyonları ve mekanik ventilasyon cihazından izole edilmistir (D'Agata ve ark., 2000; Kanafani ve Kanj, 2014). Rezervuar insanlar ve hastane çevresindeki cansız materyeller, hastalar arasında geçiş için elverişli bir durum sağlar (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

Klinik örneklerden izole edilen tüm *Acinetobacter* kökenlerinin %80'den fazlasını *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi oluşturmaktadır (Koneman ve ark., 2006). Son 30 yılda pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve cerrahi alan enfeksiyonlarında görülme sıklığı



artan tek gram negatif bakterinin *A. baumannii* olduğu gösterilmiştir (Gaynes ve Edwards, 2005). Üstelik son yirmi yılda *Acinetobacter* enfeksiyonları ılıman iklimlerde giderek yaygınlaşan ortak bir hastane enfeksiyon sorunu haline gelmiştir (Munoz-Price ve Weinstein, 2008). Birçok epidemiyolojik çalışmada Avrupa, Kuzey Amerika, Arjantin, Brezilya, Çin, Tayvan, Hong Kong, Japonya ve Kore olmak üzere dünyanın birçok farklı bölgesinde multi drug resistant (MDR= ÇİD) *A. baumannii* enfeksiyonu vakalarının ortaya çıktığı bildirilmiş ve bunların çoğu hastane kökenli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Almasaudi, 2016). ÇİD *A. baumannii* suşlarındaki artış geniş spektrumlu antibiyotiklerin daha yoğun ve irrasyonel kullanımı ile ilişkilendirilmeye beraber bazı çalışmalarda bu duruma savaş ve deprem gibi doğal felaketlerin de neden olabileceği belirtilmiştir (Camp ve Tatum, 2010). 1999 Marmara depremi sonrasında başlıca tedavi merkezi olan GATA Haydar Paşa Eğitim Hastanesinin tüm yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %31.2'sinde *A.baumannii* izole edilmiş olup bu oran deprem öncesinde ise %7.3 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca depremden önce izole edilmemiş ÇİD suşların deprem sonrasında izole edildiği belirtilmiştir (Öncül ve ark., 2002). Irak ve Afganistan'da konuşlanan İngiltere ve Amerika ordusundaki yaralanan askerler arasında, ÇİD *A.calcoaceticus- A.baumannii* kompleks izolatlarının sayısında bir artış olduğu saptanmıştır (Peleg ve ark., 2008)

#### 1.1.5. Virülans faktörleri

*Acinetobacter* cinsi bakteriler genel olarak virülansı düşük patojenlerdir. Konak savunma mekanizmaları normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturmaları oldukça güçtür. Genellikle hastane kökenli fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar (Almasaudi, 2016). Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimleri yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir (Bahar ve Esen, 2008). Kapsül içermesi, bakteriosin üretimi, kuru ortamda uzun süre yaşaması gibi özellikler *Acinetobacter*'lerin yaşam süresini artıran önemli faktörlerdir (Allen ve Hartman, 2000).

*A.baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yaşanan zorluklar, bakterinin hastane ortamında ve tıbbi cihazlarda kısıtlı koşullar altında bile yaşayabilme ve yaygın antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Farklı mekanizmalar ile birçok antibiyotik grubuna karşı direnç geliştirebilen *A.baumannii*'de ortaya çıkan bu direnç, umulmadık fenotipik ve fizyolojik değişikliklere neden

olabilmektedir. Antibiyotiklere karşı oluşan bu bakteriyel adaptasyon “biyolojik uyum bedeli (biological fitness cost)” olarak tanımlanmaktadır (Nilsson ve ark., 2006; Towner, 2009). Ancak biyolojik uyum bedeli olmaksızın kazanılmış antibiyotik direncinin bulunduğu da unutulmamalı ve *Acinetobacter* türleri için konunun aydınlatılması gerekmektedir. Tüm bu faktörler *A.baumannii*'nin insan sağlığı için önemini ortaya koymakta ve sadece antimikrobiyal ajanlara direnç mekanizmalarının değil, aynı zamanda bakteri tarafından eksprese edilen virülans mekanizmalarının doğasının da anlaşılmasını önemli kılmaktadır (Tomaras ve ark., 2008; Aşık, 2011). *Acinetobacter*'lerin virülans potansiyelleri ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılmasına rağmen gerçek patojenite potansiyelleri ve virülans faktörleri hakkındaki bilgiler azdır (Choi ve ark., 2005; Howard ve ark., 2012). *A.baumannii*'nin virulanstan sorumlu faktörleri;

#### **1.1.5.1. Hücre duvarı organizasyonu**

*Acinetobacter* cinsi bakterilerin hücre duvar yapısı diğer gram negatif bakterilere benzerlik göstermektedir. *A. baumannii*'de L-ramnoz, D-glikoz, D-glukronik asit, D-mannozdan oluşan polisakkarit yapıda bir kapsül bulunmakta ve bu kapsül bakteriyi fagositozdan koruyarak, bakteri konakta tutunduktan sonra hücre duvarına komplemanın ulaşmasını engelleyerek ve alternatif kompleman aktivasyonunu önleyerek bakterinin virülansına katkıda bulunur (Koneman ve ark., 2006; Bahar ve Esen, 2008; Braun, 2008). Ayrıca kapsülün hücre yüzey hidrofobitesini artırdığı ve medikal aletlere yapışmada rol oynadığı gösterilmiştir (Dal ve ark., 2012). *A. baumannii*'de diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi sitoplazmik membranı çevreleyen bir dış membran mevcuttur. Dış membranının lipopolisakkarit tabakası diğer gram negatif bakterilerdeki gibi *A. baumannii*'de de farelerde letal toksisiteye, tavşanlarda vücut ısının yükselmesine ve “Limulus amoebocyte lysate” testinin pozitif sonuçlanmasına neden olur. Lipopolisakkaritin mitojenik özellikleri ve TNF (Tumour Necrosis Factor) alfa'yı indüklemeye potansiyeli patojeniteye katkıda bulunmaktadır (Bahar ve Esen, 2008; García-Patiño ve ark., 2017). Lipopolisakkarit tabaka hidrofobik lipit A, polisakkarit yapıdaki kor tabakası ve hidrofilik O antijeni olmak üzere üç komponentten meydana gelmektedir. Doymuş yağ asitlerinden meydana gelen Lipit A, lipopolisakkarit tabakanın esas immün aktive edici parçası olup endotoksin aktivitesine sahiptir (Dal ve ark., 2012; Mortensen ve Skaar, 2012). Lipit A ve O antijeni arasında yer alan kor polisakkarit tabakası haptan niteliğinde olup antijenik özellik göstermekte ve ayrıca bakteriyofajlara özgü reseptörler taşımaktadır. *Acinetobacter* cinsindeki lipopolisakkarid O antijeni, tekrarlayan

karbonhidratlardan oluşmuştur. *A. baumannii*'nin dış membranında, diğer gram negatif bakterilerdekine benzer şekilde çeşitli proteinler (porinler, integral proteinler) bulunmaktadır. Bu proteinler hücre duvarına seçicilik kazandırmakta, bazı moleküllerin (hidrolitik enzimler vb.) hücre dışına çıkışını, bazılarının da hücre içine girişini engellemektedir. Dış membranda bulunan bu proteinlerin kaybı antimikrobiyal direncin ortaya çıkışında önemli bir mekanizmadır. *A. baumannii*'nin ana porini, dış membranda yer alan 35.6 kDa'lık ısıya duyarlı bir protein olan "heat-modifiable protein"dir (HMP-AB). Bu porin *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin OmpA ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın (*P. aeruginosa*) OprF porinleri ile yakın benzerlik göstermektedir. *A. baumannii*'nin HMP-AB porini, beta-laktam antibiyotiklerin hücre içine girişine izin veren bir porin olup bu porinin kaybı penisilin ve sefalosporinlere karşı direnç gelişmesine neden olmaktadır. Bu porinin aşırı ekspresyonu sefalosporinlerin hücre içine girişini artırarak, AmpC enzimi varlığında bile sefalosporinlere karşı duyarlılık artışına neden olmaktadır. *A.baumannii*'deki diğer dış membran proteinleri arasında 33-36 kDa'lık protein, 29 kDa'lık porin yapısında CarO proteini, bu porinle birlikte bulunan 25 kDa'lık protein ve 43 kDa'lık bir protein yer almaktadır. 29 kDa'lık CarO, özgül olmayan monomerik bir kanal proteini; 43 kDa'lık protein ise karbapeneme özgü OprD benzeri bir porin proteindir. *A. baumannii*'de bulunan diğer bir dış membran proteini de, *Escherichia coli* (*E. Coli*) ve *P. aeruginosa*'daki OmpW ile benzerlik gösteren OmpW benzeri porindir. *A.baumannii*'de periplazmik aralıkta, proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz gibi hidrolitik enzimler ve penisilin bağlayıcı proteinlerin de aralarında olduğu çok sayıda protein bulunmaktadır. Fosfolipid yapıdaki sitoplazmik membranda da farklı protein ailelerine mensup çeşitli transport proteinleri yer almakta olup bunlar arasında bazılarının (AdeB) antimikrobiyalleri ve toksik bileşikleri hücre dışına aktif olarak pompalayarak *A. baumannii*'nin doğal ve kazanılmış ilaç direncine katkıda buldukları gösterilmiştir (Dal ve ark., 2012).

#### **1.1.5.2. Biyofilm**

Biyofilm, mikroorganizmaların kendilerinin ürettiği, bir yüzeye ve birbirlerine yapışmalarını sağlayan, organik polimerlerden oluşan bir kalıptır. Bu şekilde bakteriler, hem besinlere daha kolay ulaşmakta, hem de kuruluğa, bağışıklık sistemine ve antibiyotiklere daha dirençli hale gelmektedirler (Lemon ve ark., 2008). *A. baumannii* kökenlerinin uzun süre cansız yüzeylerde yaşamlarını sürdürebilmelerinin biyofilm üretimi sayesinde olduğu gösterilmiştir (Vidal ve ark., 1996; Jawad ve ark., 1998). Biyofilm oluşumunu kontrol eden faktörler arasında besin durumu, pili bulunması, yüzey membran

proteini ve makromoleküler salgılar yer alır. *A. Baumannii*'nin belirli bir yüzeye tutunmasından sonra pili ve biyofilm ilişkili protein (BAP; biofilm associated protein) biyofilm üretimini başlatır. Pili cansız bir yüzeye tutunduğu zaman önce mikro koloniler oluşur ve bunu biyofilm yapısının gelişmesi takip eder. BAP bakteri hücrelerinin yüzeyinde bulunur, canlı ve cansız yüzeylerde üretilen biyofilmlerin stabilizasyonunu sağlar. Çevrede bulunan metal katyonlar da *A. baumannii*'nin yüzeylere tutunma yeteneğini arttırarak biyofilm kontrolünde rol oynar (Howard ve ark., 2012). “Quorum sensing” ise biyofilm oluşturma sürecinde, bakterilerin metabolik olaylarının kontrolünde önemlidir (Dijkshoorn ve ark., 2007). Bir çalışmada tüm kateter ilişkili üriner ve kan dolaşımı enfeksiyonları ile şant ilişkili menenjit etkenlerinin biyofilm ürettiği gösterilmiştir (Rodríguez-Baño ve ark., 2008).

### **1.1.5.3. Demir alım mekanizmaları**

Demir, bakterilerin elektron transportu, gen ekspresyonlarının düzenlenmesi gibi yaşamsal fonksiyonların devamında kritik bir rol oynamaktadır (Raymond ve Dertz, 2004). Bir virülans faktörü olan sideroforlar, demire yüksek afinitesi olan düşük moleküler ağırlıktaki bileşenlerden oluşmuş demir tutma mekanizmalarıdır. *A.baumannii*'nin de insan vücudunda canlılığını sürdürebilmek için insan hücrelerindeki demiri almasını sağlayan bir acinetobaktin sideroforu ürettiği bilinmektedir (McConnell ve ark., 2013). Demir alımını düzenleyen ferric iron uptake regulator (fur) proteini ve fur benzeri proteinlerin, diğer bakterilerde olduğu gibi *A. baumannii*'de de patogeneizde önemli rol oynayan genleri düzenliyor olabileceği belirtilmektedir (Bergogne –Bérézin ve ark., 2008)

## **1.2. Yol Açtığı Hastane Enfeksiyonları**

*Acinetobacter* türleri fırsatçı patojen olarak enfeksiyon yaparlar. Son 30 yıldan fazladır hastane enfeksiyonları artmıştır ve birçok hastane enfeksiyonu salgını bildirilmiştir (Van Looveren ve Goossens, 2004; Islahi ve ark., 2015). Tüm *Acinetobacter* türleri arasında en sık ve en ciddi klinik tablolara yol açan etken *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* enfeksiyonlarının çoğu, boşaltım ve solunum sistemleri, peritoneal boşluk gibi yüksek miktarda sıvı içeren organ sistemlerinde görülmekle beraber genellikle bu sistemlerde bulunan kateter ya da kalıcı cihazlarla bağlantılıdır. En sık hastane kökenli pnömونيye (HKP) neden olur. Yatan hastalarda *A. baumannii* ile meydana gelen enfeksiyonun

tekrarlamasının yaklaşık %30 mortalite oranı gösteren ciddi bir hastalığın belirtisi olduğuna inanılır (Jung and Park, 2015).

### 1.2.1. Solunum sistemi enfeksiyonları

HKP hastane enfeksiyonları (H.E.) içinde ikinci, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) enfeksiyonları içinde ise birinci sıklıktadır (Ewig ve ark., 2002). Hastaneye yatan hastalar içinde HKP görülme sıklığı merkezlere göre değişmekle birlikte %3–5 arasındadır (Doughari ve ark., 2011). Dünyada H.E. içindeki HKP oranı %15 düzeyinde belirtilirken, ülkemizde veriler %11–30 olduğunu göstermektedir. Ayrıca ülkemizdeki HKP'ye yönelik kaba mortalite oranları ise %30–87 olarak bildirilmektedir. Bakteriyemi gelişen olgularda, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* gibi sorunlu bakterilerle oluşan pnömonilerde, yaşlı hastalarda (>60 yaş), uygunsuz antibiyotik kullananlarda ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP)'de doğrudan pnömoniye bağlı mortalite oranı daha da artmaktadır (Umut ve Saryal, 2009; Özgür ve Aksaray, 2014).

*A.baumannii* izolatlarının çoğu yatan hastaların solunum yollarından izole edilir. Ancak üst solunum yolu kolonizasyonu mu pnömoni etkeni mi olduğunu ayırt etmek çok zordur (Almasaudi, 2016). *A.baumannii* izolatları hem toplum kökenli hem de hastane kökenli pnömoniye neden olmakla beraber en sık HKP'ye yol açarlar. Özellikle karşılaşılan klinik tablo VİP dir. Hastane kökenli *A. baumannii* pnömonisinde mortalite %35-70 oranında bildirilmektedir. Bakteriyemi ya da sepsis bulgularının olması ve daha önceki kolonizasyonun varlığı *A.baumannii*'ye bağlı gelişen HKP'lerde kötü prognoz göstergesidir (Umut ve Saryal, 2009; Özgür ve Aksaray, 2014). *A.baumannii*'nin neden olduğu VİP'de ise enfeksiyona atfedilen mortalitenin %40-70 arasında olduğu bildirilmiştir (McConnell ve ark., 2013). Amerika'da 2008 yılında Ulusal Sağlık Güvenlik Ağı (NHSN: National Healthcare Safety Network) tarafından gram negatif hastane kökenli enfeksiyonlarda en önemli etkenin *A.baumannii* olduğu ve VİP'lerin %8.4'ünde etyolojide bu bakterinin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Hidron ve ark., 2008). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporunda *A. baumannii*, HKP etkenleri sıralamasında %27.4 ile ikinci sırada, VİP etkenleri sıralamasında ise %45.7 ile birinci sırada yer almıştır (Şencan, 2017a).

Çeşitli çalışmalarda *A. calcoaceticus*- *A.baumannii* kompleksine bağlı HKP ve VİP için risk faktörleri araştırılmış ve önceden antimikrobiyal kullanımı, entübasyon, hastanede uzun süre kalmak, uzun süre mekanik ventilasyon uygulanması risk faktörleri olarak

belirlenmiştir (Hartzell ve ark., 2007). Bunun dışında yoğun bakımda yatış, ileri yaş, kronik akciğer enfeksiyonu, immunsupresyon, cerrahi müdahale, endotrakeal veya gastrik tüp uygulanması da risk faktörleri olarak sayılabilmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter*'lerin etken olduğu HKP veya VİP'in kliniği, diğer hastane kökenli patojenlerin neden olduğu pnömoniler ile benzerdir. Toplum kökenli *Acinetobacter* pnömoni olguları sık olmasa da Avustralya ve Asya'dan bildirilmiştir. Sigara içenlerde, diabetlilerde, kronik akciğer enfeksiyonu olanlarda daha sık olmakla beraber, sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir (Hartzell ve ark., 2007). *Acinetobacter* türlerine bağlı gelişen toplum kökenli pnömoni ani başlangıçlı ve fulminan seyirlidir. Hastaların 1/3'ünde septik şok görülür. Literatürde, toplum kökenli pnömonide, mortalite oranlarının %40 - 60 arasında değiştiğini bildiren çok sayıda yayın bulunmaktadır (Umut ve Saryal, 2009; Özgür ve Aksaray, 2014).

### 1.2.2. Bakteriyemi

Hastane kökenli bakteriyemilerinin %1.5-%2.5'ine *Acinetobacter* türleri neden olmaktadır (Özgür ve Aksaray, 2014). Özellikle YBÜ'ler olmak üzere hastane kökenli bakteriyemilerin en sık nedeni *A.baumannii*'dir ve *A.baumannii*'ye bağlı bakteremilerde diğer türlere göre klinik tablo daha ağır seyretmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Cisneros ve Rodriguez-Bano, 2002; Babay ve ark., 2003). *A. baumannii* bakteriyemisi olan hastaların üçte birine yakınında septik şok gelişir. *A. baumannii* bakteriyemisinde mortalite oranı %20-60 arasındadır. *A. baumannii* pnömonisi ile ilişkili bakteriyeminin mortalitesi, intravenöz katetere bağlı gelişen bakteriyemi mortalitesinden daha yüksektir (%39'a %4) (Özgür ve Aksaray, 2014).

*Acinetobacter* bakteriyemisi çoğunlukla polimikrobiyal olsa da, tek patojen ile de gelişebilmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Cisneros ve Rodriguez-Bano, 2002). *A.baumannii* bakteriyemisinin en sık kaynağı intravasküler ve solunum yolu kateterleridir (Almasaudi, 2016). Daha az sıklıkla da idrar yolu, cerrahi yara, yanık, batın enfeksiyonları ile ilişkilidir. Endokardit ile ilişkisi nadirdir (Almasaudi, 2016). En sık yoğun bakım ünitelerinde görülen *A. baumannii*'ye bağlı bakteriyemiler için bilinen risk faktörleri; uzun süre hastanede yatış, invaziv yöntemler (santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, cerrahi), daha önce başka bir serviste yatış, enteral beslenme, üriner kateter, immunsupresyon, nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavidir (Valero ve ark., 2001; Cisneros ve Rodriguez-Bano, 2002; Garnacho-Montero ve ark., 2015).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans (NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance) verilerine göre, yoğun bakım ünitelerinde bu türlerin neden olduğu bakteriyemi enfeksiyonlarının insidansı 1975 yılında %1.8 iken 2003 yılında %2.4 olmuştur (Hartzell ve ark., 2007; Slama, 2008). 1995-2002 yılları arasında Amerika'da yapılan geniş çaplı bir araştırmaya göre, *A. baumannii*, hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1.3'ünü oluşturmuştur ve yoğun bakım ünitelerindeki *A. baumannii* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları kaba ölüm oranının %34.0'dan %43.4'e yükseldiği tespit edilmiştir. Yoğun bakım üniteleri dışındaki oran ise %16.3 bulunmuştur (Cisneros and Rodriguez- Bano, 2002; Peleg ve ark., 2008; Garnacho-Montero ve ark., 2015). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç raporunda *A. baumannii* hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarında %12.4 ile üçüncü sırada hastane kökenli santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise %14.8 ile yine üçüncü sırada yer almıştır (Şencan, 2017a).

### 1.2.3. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları

Beyin cerrahi operasyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlar arasında hastane kökenli menenjitler, yaklaşık %20 oranında yer almaktadır. Hastane kökenli menenjit etkenleri, toplum kökenli menenjit etkenlerinden farklıdır ve morbidite ve mortalite oranları ciddi oranda yüksektir. Gram negatif basillerden *A. baumannii* beyin cerrahisi sonrası meydana gelen hastane kökenli menenjit etkenleri arasında sıkça tesbit edilmektedir. Ancak beyin apsisi nadiren bildirilmiştir (Binici, 2017).

*A. baumannii* türlerinin etken olduğu hastane kökenli enfeksiyonlar ve menenjitler gün geçtikçe artan bir oranda görülmektedir. Metan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada beyin cerrahisi ameliyatları sonrasında gelişen gram negatif basil menenjitlerinin %83'ünün nedeninin *A. baumannii* türleri olduğu bildirilmiştir (Metan ve ark., 2007). Sporadik primer menenjit olguları rapor edilmesine rağmen *A. baumannii* menenjitinin baskın formu sekonder menenjittir ve özellikle nörocerrahi prosedürlerini ve kafa travmalarını takiben gelişmektedir. Bunlar dışında lomber ponksiyon, ventrikülografi, myelografiyi takiben gelişen menenjit vakaları da bildirilmiştir. Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı, uygunsuz antibiyotik kullanımı, beş günden uzun süreli ventrikül kateteri bulunması diğer risk faktörleridir (Cesur ve ark., 2011). ÇİD veya yaygın ya da aşırı ilaç dirençli (YİD=XDR:extensively drug-resistant) *A. baumannii* nin neden olduğu merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında ölüm oranı yüksektir. *A. baumannii*'nin neden

olduğu menenjitlerde mortalite oranı %19-%50 arasında değişirken, ÇİD *A. baumannii* menenjitlerinde bu oran %50-70 arasında bildirilmektedir (Metan ve ark., 2007; Tuon ve ark., 2010; Ceylan ve ark., 2017)

#### **1.2.4. Üriner sistem enfeksiyonları**

*A. baumannii* türleri çoğunlukla idrar yollarında enfeksiyon oluşturmaksızın kolonize olmalarına karşın nadiren invazyon yaparak enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkabilmektedirler (Almasaudi, 2016). Son 20 yılda *A. baumannii* türlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmüştür ve bu enfeksiyonlar genellikle yaşlı, yoğun bakım ünitesinde kalan, uzun süreli sonda takılan erkek hastalarda saptanmıştır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Gaynes ve Edvard, 2005). Savaş ve arkadaşları çalışmalarında toplum kökenli ve hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu etkenlerini araştırmışlar ve *A. baumannii* türlerini hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak %2.3, toplum kökenli enfeksiyon etkeni olarak %0.9 oranında bulmuşlardır (Savaş ve ark., 2003). Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında *A. baumannii* türlerinin görülme oranı %7,5 olarak rapor edilmiştir (Leblebicioğlu ve ark., 2007). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç raporunda *A. baumannii* hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarında %4.6 ile beşinci sırada hastane kökenli kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında ise %9 ile beşinci sırada yer almıştır (Şencan, 2017a).

#### **1.2.5. Yumuşak doku enfeksiyonları**

*A. baumannii* türleri cerrahi, yanık ve travma yaralarında kolonize olabilir, ağır yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilir ve osteomyelite kadar ilerleyebilirler (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Özgür ve Aksaray, 2014). Karakteristik olarak hastane kökenli *A. baumannii* yara enfeksiyonu, doğal afetler ve insan kaynaklı felaketlerle ilişkilidir (Visca ve ark., 2011). *A. baumannii*’ye bağlı gelişen yumuşak doku enfeksiyonları sıklıkla prostetik materyal ile ilişkili olup geniş debritleme gerektiren enfeksiyonlar gelişebilir. *A. baumannii* türleri venöz kateterle ilişkili sellülit neden olabilirler. Bu enfeksiyon sadece kateterin çekilmesi ile iyileşebilir (Özgür ve Aksaray, 2014). Irak ve Afganistan’da yaralanan Amerikan Askeri Birlikleri’nde özellikle açık tibia kırığı olan askerlerde ÇİD’li *A. baumannii*’ye bağlı gelişen ciddi yara yeri enfeksiyonları ve osteomyelit bildirilmiştir. Bunda sahra hastanesi çevresindeki toprakta *Acinetobacter*



kolonizasyonunun kaynak olduğu düşünülmüştür (Griffith ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008). Güney Doğu Asya'daki tsunami ve Türkiye'deki Marmara bölgesindeki depremden sonra yumuşak doku enfeksiyonları saptanan birçok hastada; enfeksiyona neden olan bakteriler arasında *A. baumannii*'nin en yüksek oranda ürediği rapor edilmiştir (Öncül ve ark., 2002; Maegele ve ark., 2005). Son çalışmalarda yanık ünitelerinde tedavi gören hastalarda ortaya çıkan yanık enfeksiyonlarında *A. baumannii* insidansının önemli dercede arttığı vurgulanmaktadır (McConnel ve ark., 2013). Chim ve arkadaşları çalışmalarında yanık yoğun bakım ünitesinde 5 yılda görülen hastane kökenli enfeksiyonları incelemişler ve en sık etken olarak *A. baumannii* türlerini bildirmişlerdir (Chim ve ark., 2007). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç raporunda *A. baumannii* hastane kökenli cerrahi alan enfeksiyonlarında %10 ile dördüncü sırada yer almıştır (Şencan, 2017a).

### **1.2.6. Diğer enfeksiyonlar**

Yukarıda belirtilen enfeksiyonlara ek olarak, *A. baumannii* nadiren endokardit yapabilir. *A. baumannii* kaynaklı endokarditler protez kapak ve intravasküler kataterle ilişkilidir (McConnel ve ark., 2013). Periton diyalizi ile ilişkili peritonit, perkütan transhepatik kolanjiografi ve perkütan safra drenajıyla ilişkili kolanjit, pankreas ve karaciğer abseleri, otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişen tiftit, osteomyelit, travma sonrası ekstremitte enfeksiyonu, travma, kontak lens kullanımı ya da göz cerrahisi sonrası endoftalmit ya da keratit enfeksiyonları bildirilen diğer nadir vakalardır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Levy, 2005; Peleg ve ark., 2008). Bachmayer ve arkadaşları, çalışmalarında AIDS'li bir hastada follikülit etkeni olarak *A.baumannii*'yi izole etmişlerdir (Bachmayer ve ark., 2005).

### **1.3. *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonlarında Tedavi**

*A. baumannii* geniş çaplı intrinsik ve edinilmiş direnç belirleyicileri nedeniyle bilimsel olarak büyük bir önem kazanmıştır. *A. baumannii* Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından mevcut antibakteriyel stratejilerin tümünün faydasını büyük ölçüde tehdit eden “kırmızı alarm” patojenlerinden biri olarak kabul edilmiştir (Joly-Guillou, 2005; Peleg ve ark., 2008; Almasaudi, 2016). *A.baumannii* enfeksiyonları 1970'lerden önce aminoglikozid, beta-laktam ve tetrasiklinler dahil olmak üzere bir çok antibiyotikle tedavi edilebilirken, *A. baumannii*'nin şimdi bilinen tüm antibiyotiklere

dirençli hale gelmesi bugünün klinisyenlerinin tedavide sorun yaşamalarına yol açmıştır (Peleg ve ark., 2008).

Karbapenemler *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili antibiyotiklerden olmalarına rağmen karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının oranı giderek artmaktadır. ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için sadece birkaç antibiyotik seçeneği vardır. Bu nedenle ÇİD veya tüm ilaçlara dirençli (PDR:pan drug resistant) *A. baumannii* ile savaşmak için kolistin/imipenem, kolistin/meropenem, kolistin/rifampisin, kolistin/tigesiklin, kolistin/sulbaktam, kolistin/teikoplanin ve imipenem/sulbaktam gibi kombinasyon terapileri ve yeni ilaçlar kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Lee ve ark., 2017). Tedavide kullanılabilen antibiyotik grupları şunlardır:

**Karbapenemler:** imipenem, meropenem ve doripenem de dahil olmak üzere karbapenemler, bu organizmaya karşı etkin aktiviteleri ve güvenli kullanımları nedeniyle *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan en etkili antimikrobiyallerden sayılmakla birlikte, karbapenem direnci giderek yaygınlaşmaktadır. Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları minosiklin/tigesiklin ve polimiksinler gibi sınırlı sayıda antibiyotikler dışında yaygın olarak kullanılan diğer tüm antibiyotiklere de dirençli olduğundan, enfeksiyonlarının tedavisi zorlaşmaktadır. Birkaç etkili antibiyotik ile kombine edilen karbapenem tedavileri yaygın şekilde test edilmiştir ve sonuçta birçok vakada *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı sinerjik bir etki olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, tigesiklin veya kolistine dirençli *A. baumannii*'nin son zamanlarda artması, dünya çapında halk sağlığı için gittikçe artan bir tehdit oluşturmaktadır (Almasaudi, 2016; Lee ve ark., 2017).

**Sulbaktam:** sulbaktam, bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve *A. baumannii*'nin penisilin bağlayan proteinleri için afiniteye sahiptir. *A.baumannii*'ye karşı intrinsik aktiviteye sahip olan sulbaktam, beta-laktamaz inhibitörleri içinde en aktif olandır. Ampisilin sulbaktam ile kombine tedavisi, ÇİD *A. baumannii*'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Ampisilin/sulbaktam/karbapenem kombinasyon tedavisi ÇİD *A. baumannii* bakteriyemisi ve karbapenem dirençli *A. baumannii*'nin neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonunun tedavisinde etkilidir. Ancak VİP'de etkili değildir (Lee ve ark., 2017). *A. baumannii*'nin neden olduğu ağır sepsisi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, sulbaktamın farmakokinetiği ve farmakodinamiği belirlenmiştir (Yokoyama ve ark., 2015; Jaruratanasirikul ve ark., 2016). Bir başka beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktamın, *A. baumannii* pnömonisinin bir fare modelinde kolistin ve

daptomisin gibi peptit antibiyotiklerin aktivitesini artırdığı saptanmıştır. Yazarlar, beta-laktamaz inhibitörleri ve peptit antibiyotikler arasındaki yapısal benzerlikler nedeniyle, beta-laktamaz inhibitörlerinin, peptid antibiyotiklerini güçlendirmede benzer etkiler gösterebileceğini öne sürmüşlerdir (Sakoulas ve ark., 2016).

**Polimiksinler:** polimiksinler 70 yıl önce keşfedilen ve çoğu gram negatif bakteriye karşı güçlü etkinlik gösteren bir grup polikasyonik peptit antibiyotiklerdir. Beş polimiksin (A-E) arasında, sadece bir amino asit farkı olan polimiksin B ve E (kolistin) klinik olarak kullanılır (Lee ve ark., 2017). ÇİD *A. baumannii* izolatlarında kolistin direnci oranı (% 10.4) rifampisin (% 47.8) veya tigesiklin (% 45.5) direncinden daha düşüktür (Chang ve ark., 2012). Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar bildirilmiştir (Muthusamy ve ark., 2016). Bu nedenle, kolistin, ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı etkili tek antimikrobiyal ajan olarak görülmektedir. Kolistin, ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan kombinasyon tedavilerinin önemli bir bileşenidir. Kolistin/rifampisin, kolistin/minosiklin, kolistin/karbapenem, kolistin/sulbaktam, kolistin/tigesiklin, kolistin/daptomisin, kolistin/fusidik asit ve kolistin/teikoplanin gibi birçok kolistin bazlı kombine tedavilerin *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı in vivo veya in vitro olarak sinerjik etki gösterdiği belirlenmiştir (Ergüt-Sezer ve ark., 2017; Lee ve ark., 2017). Bir çalışmada fare femur enfeksiyonu modelinde ÇİD *A. baumannii* izolatlarında en etkili tedavi olarak rifampin veya fusidik asitle kombine edilen kolistin tedavisinin olduğu görülmüştür (Fan ve ark., 2016). Kolistin/daptomisin, kolistin/imipenem ve imipenem/ertapenemi karşılaştıran bir çalışmada ise kolistin/daptomisin kombinasyonunun en etkili tedavi olduğu gösterilmiştir (Cordoba ve ark., 2015). Kolistine dirençli *A. baumannii* suşları dünya çapında artmaktadır. Kolistine karşı gelişen ve artmasından korkulan direnç sorunu, diğer antibiyotiklerle kombine kullanımını gündeme getirmiştir. İlginç bir şekilde, kolistin-dirençli *A. baumannii*'ye karşı çeşitli antimikrobiyal kombinasyonların in vitro aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, en etkili kombinasyonların, kolistinin en yaygın bileşen olarak kullanıldığı kolistin/rifampin ve kolistin/teikoplanin olduğu gösterilmiştir (Bae ve ark., 2016). Benzer şekilde, kolistin ile kombine minosiklin tedavisi de, minosikline dirençli *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmekte etkilidir (Yang ve ark., 2016). Kolistinden farklı olarak, polimiksin B, ön ilaç (prodrug) formundan aktif bir forma dönüştürülemediği için, plazma konsantrasyonları hedef seviyelere daha hızlı ulaşır. Ek olarak, direkt parenteral uygulama için polimiksin B mevcuttur. Polimiksin B'nin uygun

farmakokinetiğine rağmen, doza bağlı gelişen nefrotoksisite, kombine tedavilerde kullanılan polimiksin B konsantrasyonunu sınırlamaktadır (Lee ve ark.,2017).

**Tetrasiklinler ve Glisiklinler:** minosiklin, doksisisiklin ve tetrasiklinin *A.baumannii*'ye karşı antimikrobiyal etkisi vardır. Minosiklinin, doksisisiklin ve tetrasikline dirençli suşlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Buna neden olarak, tetrasiklin spesifik effluks pompasını kodlayan tet(A) direnç belirleyicisinin minosikline karşı direnç geliştirememesi gösterilmiştir (Reinert ve ark., 2007). *A. baumannii*'nin minosikline olan ortalama duyarlılık oranı dünya çapında yaklaşık % 80'dir. Bu nedenle minosiklin tedavisi yüksek başarı oranlarına ve iyi tolere edilebilirliğe sahiptir (Lee ve ark., 2017). Bununla birlikte, minosiklinin kullanılmaya başlanmasından itibaren *A. baumannii* izolatlarının yaklaşık % 20'si minosikline karşı dirençlidir. TetB efluks pompası, minosiklin direncinin temel belirleyicisidir. Kolistin ile kombine edilmiş minosiklin tedavisi, minosikline dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Rifampisin, kolistin veya imipenem ile kombine minosiklin tedavisi, *tetB* geni olmayan izolatların çoğunda sinerjik bir etkiye sahiptir, ancak *tetB* genine sahip izolatlarda değildir (Yang ve ark., 2016; Lee ve ark., 2017).

Tigesiklin, glisiklin grubu antibiyotiklerin ilk üyesi olup minosiklin derivesidir ve 2005 yılında kullanıma girmiştir. 30S ribozomal alt birime bağlanarak bakteriyostatik aktivite sergileyen tigesiklinin tetrasiklinlere benzemek ile birlikte bazı avantajları vardır. Eski tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara etkili olması bunlardan biridir. Yine etki spektrumunun genişlemesi ile özellikle ağır enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Gram negatif ve gram pozitif bakterilerin pek çoğuna etkilidir, aynı zamanda antianaerob aktiviteye de sahiptir. Ancak antipseudomonal aktivitesi azdır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarına karşı in vitro aktivitesi vardır. Tigesiklin, amikasin ve kolistin gibi bazı antibiyotik sınıfları ile sinerjik bir etki gösterir. Bununla birlikte, tigesiklin kullanımının artması ile *A. baumannii*'de tigesiklin minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerlerinde hızla gelişen artış ve direnç rapor edilmiştir. Bu durum kullanım kısıtlamalarını ortaya çıkarmıştır. Dünya genelinde 2004-2009 yılları arasında, tigesiklinin ortalama MİK değerinde 0.3'den 0.5'e artış olduğu vurgulanmaktadır. Bir çalışmada 82 klinik izolattan elde edilen 19 farklı klon saptanan ÇİD *A. baumannii* izolatlarının %66'sının tigesikline dirençli (MİK > 8 mg/L) ve %12'sinin orta düzey dirençli (MİK 4-6 mg/mL) olduğu gösterilmiştir (Stein ve Craig, 2006; Towner, 2009; Taşova, 2010; Lee ve ark., 2017). ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonu olan 266 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada

ise, tigesikline dayalı tedavinin tigesikline bağı olmayan tedavilerden daha etkili olmadığı gösterilmiştir (Lee ve ark.,2013). AdeABC gibi efluks pompalarının aşırı ekspresyonu ile ilişkili olan tigesiklin direnci, birçok tıp merkezinde klinik *A. baumannii* izolatlarında bildirilmiştir (Navon-Venezia ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008; Lee ve ark., 2017). Bu nedenle, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için sadece sınırlı vakalarda, tigesiklin tek olarak kullanılabilir (Lee ve ark., 2017).

**Aminoglikozidler:** *A.baumannii*'ye karşı aminoglikozidler orta seviyede antimikrobiyal etkiye sahiptirler. Çok merkezli çalışmalarda, amikasinin *Acinetobacter* spp.'ye karşı %60 oranında duyarlılığa sahip olduğu anlaşılmıştır (Karageorgopoulos ve Falagas, 2008). Aminoglikozidlerin ÇİD *A.baumannii* izolatlarında aktivitesi duyarlı izolatlara göre daha düşüktür. Bu nedenle aminoglikozidler, *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Almasaudi, 2016).

**Florokinolonlar:** *A.baumannii*'ye karşı florokinolonların orta derece antimikrobiyal aktivitesi vardır. Özellikle *Acinetobacter* spp.'ye karşı siprofloksasinin duyarlılık oranı %44 civarında bulunmuştur. Ancak florokinolonların ÇİD izolatlarına karşı aktivitesi düşük olarak rapor edilmiştir (Karageorgopoulos ve Falagas, 2008).

#### **1.4. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

*A. baumannii*'de ilaç direncinden sorumlu çok sayıda mekanizma mevcuttur. Bunların bir kısmı antibiyotiklere özgü direnç mekanizmaları; diğerleri ise çoklu ilaç direncinden sorumlu mekanizmalardır (Perez ve ark., 2007).

##### **1.4.1. Antibiyotiğe özgü direnç mekanizmaları**

*A. baumannii*'de antibiyotiklere özgü direnç mekanizmaları, diğer bakterilerdekine benzer şekilde antibiyotik molekülünün modifikasyonu ve/veya inaktivasyonunu ve antibiyotiğin hedefindeki değişiklikleri kapsamaktadır (Perez ve ark., 2007; Dal ve ark., 2012).

###### **1.4.1.1. Beta-Laktam antibiyotiklere karşı direnç**

*A.baumannii*'nin beta-laktam antibiyotiklere karşı direncinden sorumlu önemli mekanizmalardan biri kromozom veya plazmid kontrolünde beta-laktamaz enzimlerinin üretilmesidir (Perez ve ark., 2007). Antibiyotiğe özgü dış membran porinlerinin kaybı ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler de, *A.baumannii*'nin beta-laktam direncinde

rolü olduğu bilinen diğer mekanizmalardır (Pasteran ve ark., 2006; Perez ve ark., 2007). *A.baumannii*'nin ürettiği beta-laktamazlar arasında Ambler sınıflandırmasında A'da yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43 gibi geniş spektrumlu beta-laktamazlar önemli yer tutmaktadır (Perez ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan bir çalışma, *A. baumannii* izolatlarının Fransa, Belçika, Kore, Amerika Birleşik Devletleri'ne (ABD) benzer şekilde PER-1 tipi beta-laktamazları yaygın olarak ürettiğini ortaya koymuştur (Vahaboglu ve ark., 1997; Naas ve ark., 2006; Pasteran ve ark., 2006). VEB-1 tipi beta-laktamaz üreten *A.baumannii* salgınları Fransa, Belçika ve Arjantin'den bildirilmiştir (Poirel ve ark., 2003; Naas ve ark., 2006; Pasteran ve ark., 2006; Dal ve ark., 2012). *A. baumannii* izolatları, Ambler sınıf A beta-laktamazlar dışında Ambler sınıf C'de yer alan ve "Acinetobacter derived cephalosporinases" (ADCs) olarak da bilinen AmpC enzimleri de üretmektedirler. *A.baumannii*'de bu enzimin aşırı derecede üretilmesinde "ISAbal1" adı verilen bir insersiyon sekans (IS) elementinin rolü olduğu ve bu element sayesinde geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç geliştiği bilinmektedir (Ruiz ve ark., 2007). Sefepim ve karbapenemler AmpC enziminden etkilenmeyen antibiyotiklerdir (Pasteran ve ark., 2006; Simona ve ark., 2008). *A.baumannii*, karbapenemazlar da üretmekte olup bunlar Ambler sınıf D'de yer alan OXA tipi beta-laktamazları, Ambler sınıf B'de yer alan metallo beta-laktamazları kapsamaktadır. OXA tipi beta-laktamazlar arasında OXA-23 benzeri, OXA-40 benzeri, OXA-58 benzeri, OXA-51 benzeri, OXA-69 benzeri, OXA-24 beta-laktamazlar bulunmaktadır (Perez ve ark., 2007; Simona ve ark., 2008). İskoçya'da 1985 yılında bulunan OXA-23'ün (ARI-1), *A. baumannii*'nin karbapenem direncinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Paton ve ark., 1993). *A.baumannii*'nin ürettiği metallo beta-laktamazlar arasında ise penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize eden IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-9, IMP-11, IMP-12, VIM-1, VIM-2, SIM-1 yer almaktadır (Perez ve ark., 2007; Simona ve ark., 2008). Beta-laktamazlar dışında *A. baumannii*'nin beta-laktam antibiyotiklere direncinde, dış membran porinlerinin kaybı da rol oynamaktadır. Dış membran porinlerinden 29 kDa ağırlığındaki CarO'nun kaybı imipenem ve meropenem direncine; 35.6 kDa ağırlığındaki ısıya duyarlı bir protein olan HMPAB'nin kaybı ise penisilin ve sefalosporin direncine yol açmaktadır (Vila ve ark., 2007; Simona ve ark., 2008).

#### 1.4.1.2. Aminoglikozid direnci

*A. baumannii*'nin aminoglikozid direncinde aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretilmesi önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında fosfotransferazlar, asetiltransferazlar, nükleotidiltransferazlar yer almakta olup bu enzimleri kodlayan genler bakteriler arasında plazmid ve transpozonlarla yayılma eğilimindedirler (Perez ve ark., 2007; Dal ve ark., 2012).

#### 1.4.1.3. Kinolon direnci

*A. baumannii*'nin kinolonlara özgü direncinde, ilacın hedefi DNA giraz enziminde değişikliğe yol açan mutasyonlar önemli yere sahiptir. Bu mutasyonlar, *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonları kapsamaktadır. Sadece *gyrA*'da ortaya çıkan bir mutasyon orta düzey kinolon direncine yol açarken; *gyrA* ve *parC*'nin ikisinde birlikte ortaya çıkan mutasyon yüksek düzey kinolon direncine yol açmaktadır (Perez ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008).

#### 1.4.1.4. Tetrasiklin direnci

*A. baumannii*'de tetrasikline özgü direnç iki mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardan biri ilaca özgü pompa sistemleridir. Bunlar arasında TetA ve TetB aktif pompa sistemleri yer almakta olup TetA sadece tetrasiklin; TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açmaktadır. *A. baumannii*'de tetrasiklin direncinden sorumlu diğer mekanizma ise tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe yol açan mutasyonlardır. *tetM* geni tarafından kodlanan proteinler, tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklinin ribozomdaki hedef bölgelerine bağlanmalarını engellemektedir (Perez ve ark., 2007; Peleg ve ark., 2008).

#### 1.4.1.5. Peptid yapılı antibiyotiklere direnç

*A. baumannii*'de peptid yapılı antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E'ye (kolistin) karşı direnç mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan biri, dış membran lipopolisakkaritlerinde (LPS) meydana gelen modifikasyonlar sonucunda antibiyotiğin hedef bölgesine olan ilgisinin azalmasıyla oluştuğudur (Pasteran ve ark., 2006; Siroy ve ark., 2006; Peleg ve ark., 2008; Simona ve ark., 2008). LPS'deki değişiklik LPS'nin kaybını ve iki bileşenli sistem (PmrAB) tarafından LPS'ye fosfoetanolaminin eklenmesini içerir. *pmrA* ve *pmrB*'deki mutasyonlar, lipit A'nın hepta-asile edilmiş formuna fosfoetanolamin ekleyen

*pmrC*'yi aktive eder (Lee ve ark., 2017). Diğeri ise dış membran porinlerinden OmpW benzeri porinlerin ekspresyonunun azalmasıyla ortaya çıktığını ileri sürmektedir (Pasteran ve ark., 2006; Siroy ve ark., 2006; Peleg ve ark., 2008; Simona ve ark., 2008).

#### **1.4.1.6. Trimetoprim sulfametoksazol direnci**

*A.baumannii*'nin trimetoprim-sulfametoksazol direncinde integronların ve bunlarla taşınan *gac*, *sul*, *dHfr* gibi genlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur (Pasteran ve ark., 2006; Gu ve ark. , 2007; Simona ve ark., 2008).

#### **1.4.1.7. Kloramfenikol direnci**

*A. baumannii*'de kloramfenikole özgü direnç mekanizmalarından biri ilacın modifikasyonuna yol açan ve *caf* geni tarafından kodlanan enzimlerin üretimi; diğeri de ilaca özgü CmIA aktif transport proteini ile ilacın hücre dışına pompalanmasıdır (Dal ve ark., 2012).

#### **1.4.2. Çoklu ilaç direnç mekanizmaları**

Son yıllarda yapılan çalışmalar diğeri gram negatif bakterilerdekine benzer şekilde *A.baumannii*'nin çoklu ilaç direncinden esas olarak aktif ilaç pompa sistemlerinin sorumlu olduğuna dikkat çekmektedir (Nikaido ve Zgurskaya, 2001; Poole, 2005). Bilindiği gibi bakterilerdeki aktif ilaç pompa sistemleri beş protein süper ailesinin üyesidirler. Bunlar, “ATP Binding Casette” (ABC); “Major Facilitator Super Family” (MFS); “Multidrug and Toxic Compound Extrusion” (MATE); “Small Multidrug Resistance” (SMR) ve gram negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan “Resistance Nodulation Cell Division” (RND) dur (Marchand ve ark., 2004; Poole, 2005).

##### **1.4.2.1. AdeABC pompa sistemi**

Yeni çalışmalarda, *A. baumannii*'nin çoklu ilaç direncinde, AdeABC isimli bir pompa sisteminin çok önemli rolü olduğu üzerinde durulmaktadır. AdeABC pompa sistemi, yapısal düzeyde sentezlendiğinde *A. baumannii*'nin doğal direncine katkıda bulunurken aşırı derecede sentezlendiğinde tek bir adımda birçok antibiyotiğe karşı direnç gelişimine neden olmaktadır (Marchand ve ark., 2004; Vila ve ark., 2007). Aminoglikozidler, beta-laktamlar, florokinolonlar gibi klinikte yaygın kullanımı olan birçok antibiyotiği substrat olarak kullanabildiği gösterilen AdeABC pompasının, *A. baumannii*'nin klinikte büyük sorun teşkil eden ilaç direncinin önemli bir nedeni olduğu



ileri sürülmektedir (Magnet ve ark., 2001; Peleg ve ark., 2007). AdeABC pompa sistemi 2001 yılında tanımlanmış ve RND protein ailesinin üyesidir (Magnet ve ark., 2001). AdeABC aktif ilaç pompasının substrat profili oldukça geniş olup aminoglikozidler, bazı beta-laktam antibiyotikler, eritromisin, florokinolonlar, tetrasiklinler, tigesiklin, kloramfenikol, trimetoprim ve çok sayıda toksik maddeyi kapsamaktadır (Pannek ve ark., 2006; Ruzin ve ark., 2007). AdeABC, esas transport proteini AdeB, membran füzyon proteini AdeA ve dış membran proteini AdeC'den oluşan üç komponentli bir pompa sistemidir. Sitoplazmik membranda bulunan transport proteini AdeB, substratlarını iç membranın fosfolipit tabakasından veya sitoplazmadan yakalayarak AdeA ve AdeC yardımıyla hücre dışına pompalar (Marchand ve ark., 2004; Wieczorek ve ark., 2008). Bir periplazmik protein olan AdeA, AdeB ve AdeC arasındaki bağlantıyı sağlayan aksesuar bir proteindir. Transportun ana sorumlusu AdeB, AdeC olmadan da başka dış membran proteinlerini kullanarak pompalama işlevini yerine getirebilmektedir. AdeABC aktif pompa proteinlerini kodlayan genler, kromozomda bulunurlar ve aynı operon üzerinde yerleşiktirler. Bu operondaki yapısal genler *adeA*, *adeB*, *adeC*, düzenleyici genler ise *adeS* ve *adeR*'dir. *adeR* geninin ürünü AdeR proteini, 228 aminoasitten oluşan transkripsiyon düzenleyici bir protein, *adeS* geninin ürünü AdeS ise bir sensör kinazdır. AdeS, çevresel uyarılara (antibiyotik veya toksik bileşik varlığı) bağlı olarak internal histidini fosforile eder ve fosfatı AdeR düzenleyici proteininin aspartat rezidüsüne transfer eder. AdeR'nin fosforilasyonu, AdeABC pompa proteinlerinin transkripsiyonunu aktive eder (Wieczorek ve ark., 2008; Dal ve ark., 2012).

#### 1.4.2.2. AbeM ve diğer pompa sistemleri

*A. baumannii*'de AdeABC aktif ilaç pompa sistemi dışında farklı protein ailelerine üye başka ilaç pompa proteinleri de bulunmaktadır. Bunlar arasında TetA, TetB gibi ilaca özgü pompa proteinleri yanında MATE ailesine üye AbeM gibi çoklu ilaç direncine yol açan pompa proteinleri de bulunmaktadır. AbeM pompasının substrat profili, AdeABC'ye kıyasla daha kısıtlı olup bu pompanın substratları arasında akriflavin, daunorubisin, doksorubisin, etidyum bromid, flourokinolonlar, gentamisin, triklozan, Hoechst 33342, rodamin 6 G, bulunmaktadır. Bu pompanın, *A.baumannii*'nin klinik izolatlarının çoklu direncindeki rolü rolü tam olarak bilinmemektedir (Su ve ark., 2005).

*A. baumannii*'de AdeABC ve AbeM dışında son yıllarda varlığı gösterilen diğer bir ilaç pompa sistemi, bakterinin doğal direncinde rolü olduğu ileri sürülen RND ailesinin bir

üyesi olan AdeIJK pompasıdır. Akridin, beta-laktam antibiyotikler, eritromisin, florokinolonlar, fusidik asit, kloramfenikol, linkozamidler, novobiyosin, pironin, rifampin, safranin, sodyum dodesil sülfat, tetrasiklinler, trimetoprim AdeIJK pompasının substrat olarak kullandığı antibiyotikler ve toksik maddelerdir (Damier-Piolle ve ark., 2008). AdeDE ve AdeXYZ de, *A. baumannii*'de yeni tanımlanan diğer pompa sistemleridir (Tseng ve ark., 1999; Chau ve ark., 2004). RND ailesi üyesi AdeDE'nin amikasin, eritromisin, etidyum bromid, kloramfenikol, meropenem, rifampin, seftazidim, siprofloksasin, tetrasiklini substrat olarak kullandığı belirtilmektedir (Peleg ve ark., 2007). AdeXYZ pompasının ise substrat profili ve klinik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir (Dal ve ark., 2012).

*Acinetobacterler* doğal transformasyon kapasitesine sahip olmaları dolayısıyla genetik değişime oldukça açık mikroorganizmalardır. Bu özellikleri antibiyotik direnç genlerinin tür bireyleri arasında kolayca yayılmasına imkân vermektedir. *A. baumannii* genomunda çeşitli direnç genlerini bir arada taşıyan direnç adacıklarının varlığı ortaya konmuştur (Perez ve ark., 2007; Dal ve ark., 2012). Fournier ve arkadaşları ÇİD gösteren *A. baumannii* izolatlarında “AbaR1” adı verilen 86kb uzunluğunda bir direnç adacığının varlığını göstermişlerdir. AbaR1'de saptanan 45 direnç geninin VEB-1, AmpC, OXA-10 beta laktamazlarını, aminoglikozid modifiye edici enzimleri ve tetrasiklin aktif pompa proteinlerini kodlamaktan sorumlu olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca AbaR1 adacığının mobil genetik elementler de içerdiği gösterilmiştir. Aynı çalışma antibiyotiklere duyarlı *A. baumannii* izolatlarında genomun aynı lokasyonunda direnç genleri taşımayan, “AbaG1”adı verilen, 20 Kb'lik bir gen adacığının varlığını ortaya koymuştur (Fournier ve ark., 2006). Smith ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, *A. baumannii* ATCC 17978 izolatında ilaç direnci ile ilişkili 74 direnç geni saptanmıştır. Bu direnç genleri arasında 32 aktif pompa geni, 11 permeaz geni, 26 ağır metal direnç geninin yer aldığı ve bu direnç genlerinin yayılmasında transpozonların; bu genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinde de, IS elementlerinin önemli rolü olduğu gösterilmiştir (Smith ve ark., 2007).

### **1.5. Epidemiyolojik Tiplendirme Yöntemleri**

*A. baumannii* suşlarının hastanelerdeki yayılımını kontrol edebilmek için mikroorganizmanın potansiyel rezervuarlarının ve taşınma yollarının tanımlanması gereklidir. Salgın suşlarının epidemiyolojik olarak ilişkisiz olan diğer *Acinetobacter*

izolatlarından ayrılabilmesi için izolatların alt tür (subspecies) düzeyinde karşılaştırılması gerekir. Bu amaçla kullanılan yöntemler, epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri olarak tanımlanır (Peleg ve ark., 2008).

### **1.5.1. Fenotipik tiplendirme yöntemleri**

Fenotipik tiplendirme yöntemleri biyokimyasal özelliklere, antibiyotik duyarlılık paternlerine, serolojik reaksiyonlara (serotiplendirme), faj tiplendirmesine ve protein profillerine dayanır (Peleg ve ark., 2008).

#### **1.5.1.1. Biyotiplendirme**

En yaygın kullanılan suş tanımlama ve tiplendirme yöntemlerinden birisidir. Suşların farklı biyokimyasal reaksiyonlarına, morfolojilerine ve çevre toleranslarına göre ayırımına dayanır. Biyotiplendirme yönteminde, mikroorganizma türleri farklı üreme ortamlarındaki bileşenleri kullanabilmesine ve bazı kimyasal reaksiyonları gerçekleştirebilmesine göre tanımlanır, aynı zamanda belirli bir türün üyelerini biyokimyasal farklılıklara göre ayırmada kullanılabilir. Biyotiplendirme, günümüzde tür identifikasyonu için tasarlanmış otomatik sistemler ile laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmaktadır (Singh ve ark., 2006).

#### **1.5.1.2. Antibiyotipleme**

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yaygın olarak uygulanan bir testtir. Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize broth mikrodilüsyon ya da disk difüzyon yöntemleri kullanılarak yapılır. Hem disk difüzyon hem de sıvı dilüsyon yöntemi dikkatli bir şekilde standardize edilmekte olup, laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği yüksektir. Testlerden elde edilen MİK değerleri ya da difüzyon zon çapları epidemik küme analizlerinde, diğer epidemiyolojik testlerle uyumlu sonuçlar verir. Ancak, genetik ve epidemiyolojik olarak ilişkili olmayan izolatlar da aynı duyarlılık paternini verebilirler. Bu yüzden epidemiyolojik çalışmalarda antibiyotiplemenin değeri sınırlıdır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Singh ve ark., 2006).

#### **1.5.1.3. Serotiplendirme**

Bir dizi antikor kullanılarak bakterilerin yüzeyindeki antijenlerin tespit edilmesi yoluyla antijenik çeşitliliğin gösterilmesidir. Antiserumun elde edilme güçlüğü ve farklı metodlar arasındaki standardizasyon problemleri nedeniyle değeri düşüktür. Serotipin

mikroorganizmanın değişmez bir özelliğini yansıması yöntemin avantajıdır (Andrei ve Zervos, 2006; Singh ve ark., 2006).

#### **1.5.1.4. Bakteriyofaj ve bakteriyosin tiplendirmesi**

Bakteriyofaj ve bakteriyosin tiplendirmesi bir takım bakteriyofajlar ya da bakterisidal toksinlere (bakteriyosinler) maruz bırakılan test izolatlarının litik paternlerini değerlendiren bir methodur. Bu geleneksel tiplendirme metodları sınırlı sayıda tür için uygulanabilmektedir. Çünkü mevcut bakteriyofajlar ve toksinler bu türler için yeterli ayırım gücünü sağlayabilecek sayıda identifiye edilmiştir. Fajların üretimi ve kesintisiz kalite kontrolü oldukça önemli olup, yoğun tecrübe ve zaman isteyen bir uğraştır. Ayrıca tekrarlanabilirliği düşük bir yöntem olması ve standardizasyonundaki problemler faj tiplendirmesi metodunun kullanımını sınırlandırmaktadır (Singh ve ark., 2006). Bakteriyosin tiplendirmesi, daha az zahmetlidir ve serotiplendirme, antibiyotiplendirme veya biyotiplendirmeye birlikte epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (Andrei ve Zervos, 2006).

#### **1.5.2. Genotipik tiplendirme yöntemleri**

Genotiplendirme yöntemleri, plazmid profileme, ribotipleme, PFGE, random polimorfik DNA amplifikasyon (RAPD) analizi, rep-PCR, AFLP analizi, multilokus sekans tiplendirmesi (MLST) ve PCR-ESIMS gibi yöntemleri içerir (Peleg ve ark., 2008).

##### **1.5.2.1. PFGE**

1983 yılından bu yana kullanılan PFGE, salgın kaynağının tespitinde kullanılan moleküler epidemiyolojik yöntemlerin altın standardı olarak kabul edilmektedir (Goering, 2006). Bu yöntemde kromozomal DNA karşılaştırılır. Kromozomal DNA'nın restriksiyon enzimleri ile kesilmesi sonucu farklı boyutlarda bir dizi fragment oluşur, bu fragmentler agaroz jel elektroforezi ile incelendiğinde farklı paternler elde edilir. Paternlerdeki farklılıklar restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmini (RFLP) gösterir. Enzimler bakteriyel kromozom üzerinde çok sayıda tanınmış bölgelerde bulunan DNA'yı kesmek için kullanılır, elde edilen çok sayıdaki bant fragmentleri agaroz jel elektroforezi ile karşılaştırılır. Son zamanlarda analiz için DNA'yı daha az sıklıkta kesen restriksiyon enzimleri kullanılmaktadır. Elde edilen DNA fragmentleri konvensiyonel agaroz jel elektroforezi ile ayıramayacak kadar büyüktür. PFGE olarak sınıflandırılan birkaç alternatif metot bu DNA fragmentlerini ayırabilmektedir (Singh ve ark., 2006). Klasik

sürekli agaroz jel elektroforezinde ancak 30–50 kb uzunluğundaki DNA moleküllerinin ayrımı yapılabilmektedir. 50 kb'dan daha uzun DNA parçaları tek yönlü akım ile jel üzerinde yoğun tek bir bant şeklinde hareket eder ve verimli bir sonuç elde edilmez (Köksal, 2003). Ancak, elektriksel akımın yönü periyodik olarak değiştirilirse, PFGE ile 1000 kbp'den daha uzun DNA molekülleri ayırte dilebilir. Elektrikli alanın yönü ve açısında yapılan her değişiklik sonucunda, küçük parçalar yeni komutlar doğrultusunda daha hızlı hareket ederek büyük parçalardan kopacaktır ve büyük parçalar geride, küçük parçalar ise önde olacak şekilde yeni bir dizilim ortaya çıkacaktır (Köksal, 2003; Singh ve ark., 2006).

Bu yöntem için özel cihazlar kullanılır ve en yaygın kullanılan iki tip cihaz vardır; CHEF (contour-clamped homogenous electric field) ve FIGE (field inversion (alan değiştirme) gel electrophoresis). FIGE yönteminde, elektriksel alanın yönünü periyodik olarak 180° tersine çevrilmesini sağlayan bir elektroforez tankı kullanılır. CHEF yönteminde ise çoklu elektrotlara sahip daha kompleks bir elektroforez tankı kullanılır ve ayırım için etkili bir elektrik alan şartları oluşturulur. Tipik olarak elektroforez cihazı elektrik alanının yönünü 120° açılarla değiştirerek DNA moleküllerinin yönünü değiştirir. Bu yöntemde DNA parçaları jel üzerinde sürekli olarak zikzak çizerek hareket eder ve kısa sürede çok sayıda bant oluşturur. CHEF çeşitli antibiyotik dirençli bakterilerin yayılımını değerlendirmede kullanılır. İzolatlardan elde edilen bulgular, aynı ya da ilişkili restriksiyon endonükleaz paterni şeklinde tek bir suştan yayılım gösterdiği ya da farklı klon olduğu tespit edilir (Köksal, 2003; Singh ve ark., 2006). PFGE ile elde edilen bant paternlerine göre izolatlar arasındaki ilişkiyi yorumlamada standardizasyon sağlamak için kullanılan yöntem, Tenover ve arkadaşlarının ortaya koyduğu PFGE patern şemasıdır. Bu şemaya göre, aynı bant paternine sahip izolatlar aynı suş olarak değerlendirilir. Bakteriyel izolatlar bir genetik farklılık içeriyorsa 1-3 bant farkına sahip olabilir ve suşlar yakın ilişkilidir. İzolatlarda 4-6 bant farklılığının oluşması iki bağımsız genetik değişiklik sonucundadır ve suşlar olası ilişkilidir. Bakteriyel izolatlarda 7 ya da daha fazla bant farklılığı bulunması üç ya da daha fazla genetik değişikliği ifade eder ve ilişkisiz suş olarak değerlendirilir (Tenover ve ark., 1995). Bu kriterler küçük ve yerel çalışmalar için kabul edilebilir değerlerdir. Genellikle hastane enfeksiyonu salgınlarında, PFGE patern analizi “BioNumerics” gibi yazılım programları kullanılarak yapılır ya da DNA parmak izi verilerinin analizi için kullanılan diğer programlardan seçilebilir (Singh ve ark., 2006).

### 1.5.2.2. Arbitrarily primed (Random Amplified) PCR (AP-PCR)

Tiplendirmede bu yöntem ile hedefe bağlı kalınmadan, rastgele seçilmiş, kısa primerler kullanılarak, agaroz jel elektroforezinde farklı bant profilleri oluşturabilecek, değişik uzunluklarda DNA amplifikasyon ürünleri elde edilmektedir. Bu yöntemde randomize seçilen bir veya daha fazla primer ile DNA'daki birçok bölge çoğaltılır (Durmaz, 2001; Singh ve ark., 2006; Van-Belkum ve ark., 2007). Kullanılan primerlerin uzunluğuna göre yöntem farklı isimler alır. AP-PCR'de kullanılan primerler klasik PCR'dekine benzer şekilde 18-24 bp olarak tasarlanmıştır. RAPD yönteminde kullanılan primerler 8-10 bp ve DAF (DNA amplifikasyon fingerprinting) yönteminde kullanılan primerler 4-5 bp uzunluğunda dizayn edilir (Köksal, 2003). Bu kısa primerlerde G-C bazları fazladır (Tenover ve ark., 1995). Bu yöntemlerde primerin rastgele bağlanmasındaki kilit nokta düşük "annealing" ısı kullanılmasıdır. Bağlanma ısı 40-50°C'ye düşürülerek primerlerin kromozom üzerinde hem kendilerine özgü bölgelere hem de özgü olmayan bölgelere bağlanması sağlanır ve DNA sentezi gerçekleşir (Versalovic ve ark., 1991; Singh ve ark., 2006). Aynı tür içerisindeki farklı suşların belirlenmesi amplifikasyon sonucu elde edilen ürünlerin agaroz jelde yürütülmesi ile elde edilen bantların sayısı ve büyüklüğü değerlendirilir ve her izolata ait bant profilleri karşılaştırılarak suşların ilişkileri belirlenir (Köksal, 2003). AP-PCR ve RAPD yöntemi, hastane kökenli patojenlerin tiplendirilmesinde diğer tiplendirme yöntemlerine göre daha hızlı olmasına rağmen, teknik varyasyonlara duyarlılığı daha fazladır. Reaksiyon şartlarında ya da reaktiflerdeki küçük değişiklikler sonuçların tekrarlanabilirliğini zorlaştırır ve elde edilen bant paternlerinin değişmesine neden olur. Bu yüzden, olası salgın suşlarını karşılaştırmak problemlidir. Sıkı kontrol edildiği zaman, özellikle farklı primerler kullanılarak multiple amplifikasyon yapıldığında AP-PCR yüksek seviyede ayırım sağlayabilir (Singh ve ark., 2006). Laboratuvarlar arası standardizasyonu sağlamak için, M13 gibi evrensel primer kullanılması, sonuçların güvenilirliğini arttırmak için standardize edilmiş amplifikasyon karışımı ve standart bir amplifikasyon protokolü uygulanmalıdır. Ayrıca, tüm salgın izolatları aynı anda çalışılmalıdır (Durmaz, 2001). AP-PCR sonuçlarının yorumlanması bazen zordur, çünkü AP-PCR varyasyonları spesifik genetik olaylar ile sıkı bir şekilde eşleşmez. Bu yüzden PFGE için tanımlanan prensipler tipik AP-PCR paternleri için uygulanamaz. Eğer suşlar aynı fragment paternine sahipse ya da paternler 3 ya da daha fazla fragment farklılığı içeriyorsa tiplendirmenin yorumlanması daha kolaydır; sırasıyla suşlar ya klonal ya da ilişkisiz olarak değerlendirilir. Fakat tek bir

bant büyüklüğündeki bir değişikliği ya da birkaç bant yoğunluğunu yorumlamak için bir ölçüt yoktur (Singh ve ark., 2006).

### 1.5.2.3. Rep-PCR

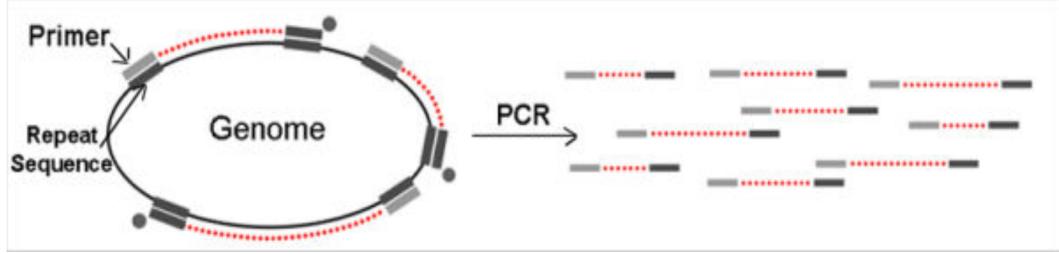
Rep-PCR, çeşitli prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmada, genom içinde birçok bölgede yerleşen tekrarlayan elemanları hedefleyen primerleri kullanan bir tekniktir. Genom içerisinde serpiştirilmiş tekrarlayan DNA sekans elementleri ökaryotlarda yaygın olarak bulunur ve en iyi bilineni memelilerde tanımlanan Alu sekans ailesidir. Alu PCR tekniğinde, Alu tekrarlarının genom içerisindeki serpiştirilmiş dağılımı, Alu tekrar sekansları arasındaki özgün dizilerin çoğaltılmasında kullanılır. Tür özellikli tekrarlayan DNA elementleri yakın ilişkili türlerin ayrımında kullanılır. Versalovic ve arkadaşları tarafından tanımlanan bakteriyel genom parmakizi analizi yönteminde, bakteri genomundaki tekrarlayan DNA elementlerinin PCR ile çoğaltılması sonucu elde edilen suşa özgü paternler incelenir. Tiplendirme için iki set tekrarlayan element (repetitive element) kümesi kullanılır. Bunlardan birincisi REP (repetitive extragenic palindromic elements), 38 bp diziye sahiptir ve korunmuş palindromik kökler arasında 6 dejenere pozisyondan ve 5 bp değişken loptan oluşur. Tiplendirmede kullanılan diğer DNA sekansı ERIC (enterobacterial repetitive intergenic consensus sequences)'tir. ERIC sekansı 126 bp elementten oluşur ve yüksek oranda korunmuş ekstragenik ters tekrar dizileri içerir. Bu bölgeler *E. coli* ve *Salmonella Typhimurium*'dan elde edilen sekans verileriyle tanımlanmıştır (Versalovic ve ark., 1991; Olive ve Bean, 1999). REP ve ERIC amplifikasyonu tek primerle, bir set primerle ya da çoklu primer setiyle uygulanabilir. REP paternleri ERIC paternlerine göre daha komplekstir, fakat iki yöntemde suş düzeyinde iyi ayırım sağlar. REP ve ERIC PCR teknikleri tek başına kullanılarak örneklerin ayrımı sağlanabilir (Olive ve Bean, 1999).

Rep-PCR, DNA tiplendirmesinde, hızla yaygın kullanım alanı bulan bir teknik olmaya başlamıştır. Rep-PCR primerleri REP ve ERIC sekansına dayalı olarak başarılı bir şekilde *Bartonella*, *Bacillus subtilis*, *Citrobacter diversus*, *Enterobacter aerogenes*, *Rhizobium meliloti*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *A. baumannii*, *Buerkholderia cepaia*, *Lejionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) gibi mikroorganizmaların ayrımında kullanılmaktadır. Yöntem, çok sayıda ya da küçük miktarlardaki izolatlarla kolayca uygulanabilir. Ayrıca rep-PCR çok sayıda türe

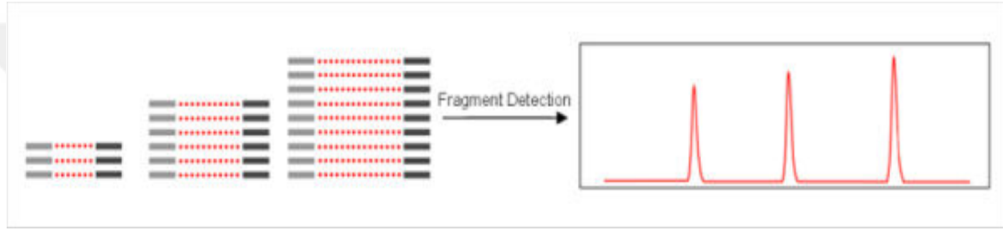
uygulanabilirlik yelpazesine sahiptir ve diğer genomik parmak izi analizleri ya da plazmid profili analizine göre daha iyi ayırma gücü gösterir (Olive ve Bean, 1999). Rep-PCR, 16S-23S spacer region ya da 16S rRNA restriksiyon analizine göre daha iyi ayırım gücüne sahiptir. Rep-PCR'nin, multilokus enzim elektroforezi, biyokimyasal karakterizasyon ve ribotiplendirme gibi diğer tiplendirme metotları ile karşılaştırıldığında daha üstün bir metot olduğu gösterilmiştir (Woods ve ark., 1992; Vila ve ark., 1996; Olive ve Bean, 1999). Rep-PCR'nin PFGE ile korelasyon gösterdiği ancak tiplendirmede ayırma gücünün PFGE'ye göre daha az olduğu gösterilmiştir (Chuang ve ark., 2010). Rep-PCR yöntemi son yıllarda diversilab sistemi olarak bilinen otomatize bir sistem haline getirilmiştir. DiversiLab sistemi klinik laboratuvarlar için güvenilir PCR tabanlı tiplendirme olanağı sağlamaktadır. Otomatize rep-PCR sisteminin standardize, tekrarlanabilirliği yüksek, hızlı ve kullanışlı bir tiplendirme metodu olduğu belirtilmektedir. Rep-PCR diversilab sisteminde, genom üzerinde kodlanmayan tekrarlayan sekansları hedef alan primerler kullanılarak çoğaltma yapılır ve elde edilen verilerin dijitalize edilmesi ve hızlı tespit edilmesi için mikro akışkan çip ve bilgisayar yazılımı kullanılır. Ayrıca elde edilen verilerden program yardımı ile hem rapor hazırlanır hem de sonuçlar veri tabanında arşivlenerek daha sonra tekrar kullanılabilir (Şekil 1.1, Şekil 1.2) (Healy ve ark., 2005). DiversiLab sistemi bileşenleri; (a) Agilent 2100 bioanalyzer; amplifiye fragmentleri mikroakışkan bir çip üzerinde ayırır ve örnekleri floresans yoğunluğu ve göç süresine göre tespit eder, (b) rep-PCR reaktif kitleri ve (c) web tabanlı diversilab yazılımıdır. DiversiLab yazılımı analiz sonuçları, test edilen bütün örnekler arasında pair-wise (eşleşme) benzerliği hesaplamak için Pearson correlation'u kullanarak proximity matrix'ini oluşturmaktadır. Diversilab sistemi tarafından oluşturulan sonuçlar, dendrogram (izolatlar arasında hiyerarşik olarak ilişkiyi göstermektedir), scatter plot (grafiksel çizim, ilişkinin spatial (boyutsal), non-hiyerarşik görüntüsünü sağlamaktadır), jel-benzeri görüntü ve elektroferogramdır. Ticari olarak temin edilebilen bu bileşenlerin, otomasyon, teknik kolaylık, hızlilik ve yoğun mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışanlar için kullanışlı olduğu bildirilmektedir. İzolatlar analiz sonrası farksız (ayrıt edilemez şekilde benzer), benzer veya farklı olarak kategorize edilmektedir. Üretici, izolatlar ve salgınların birçok grubunu karşılatırmış ve kategorileri altın standart analiz ile ortaya koymuştur. Genel olarak “farklı” kategorisi; <%95 benzerlik ve homojen organizmalar için  $\geq 2$  bant farklılığı veya heterojen organizmalar için  $\geq 3$  bant farklılığı olarak tanımlanmış. “Benzer” kategorisi; <%97 benzerlik ve homojen organizmalar için 1 bant farklılığı veya heterojen organizmalar için 2 bant farklılığı olarak tanımlanmış. “Farksız” kategorisi >%95 benzerlik ve hiç farklı bant olmadığı yani



bireysel bantların yoğunluğunda hiçbir varyasyon olmadığı durumlar olarak tanımlanmıştır (Shutt ve ark., 2005).



Şekil 1.1. Genom içindeki tekrarlayan dizilere primerlerin tutunması ve çoğaltılması (BioMerieux, 2010)



Şekil 1.2. Fragmanların floresans yoğunluğuna göre oluşan grafikler (BioMerieux, 2010)

#### 1.5.2.4. AFLP

AFLP, genom parmak izi tekniği, restriksiyon endonükleaz (RE) ile kesim sonucu elde edilen DNA fragment kümesinin selektif amplifikasyonuna dayanır. AFLP, ilk olarak bitki genomu karakterizasyonunda kullanılan bir yöntemdir, daha sonra bakteriyel tiplendirmede de kullanılmıştır. İki tip AFLP yöntemi tanımlanmıştır, bunlardan ilki, 2 farklı RE ve amplifikasyon için 2 primer içeren yöntemdir. İkincisinde ise bir primer ve bir RE kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan şekilde bakteriyel DNA ekstrakte edilir, saflaştırılır ve *EcoRI* ve *MseI* gibi 2 enzim ile kesilir. Kesilen fragmentler 3' ucundan selektif baz içeren primerler ile amplifiye edilir. AFLP yönteminin ayırım gücü PCR bazlı ribotiplendirmeden daha iyidir, fakat rep-PCR ya da PFGE ile karşılaştırılmamıştır (Olive ve Bean, 1999). AFLP çok tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen bazı dezavantajları da vardır. Bunlar; zahmetli olması, teknik beceri gerektirmesi, dikkatli bir standardizasyona ihtiyaç göstermesi ve ekipmanlarının pahalı olmasıdır (Demirdal, 2010).

#### 1.5.2.5. MLST

MLST ayırım gücü yüksek bir tiplendirme metodudur, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *S. aureus* gibi çeşitli patojenler için kullanılır (Peleg ve ark., 2008). *A.*

*baumannii* için MLST şeması Bartual ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (Bartual ve ark., 2005). *A. baumannii* MLST şeması, 305-513 bp uzunluğunda korunmuş 7 housekeeping gene (*gltA*, *gyrB*, *gdhB*, *recA*, *cpn60*, *gpi*, ve *rpoD*) dayanmaktadır. MLST yönteminin, PFGE ve AFLP yöntemleri ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Yöntemin ayırım gücü PFGE ve AFLP analizi ile karşılaştırılabilir düzeyde olmasına rağmen, MLST yönteminin pahalı ve zahmetli bir yöntem olması, rutin salgın analizleri için ya da *A. baumannii* epidemiyolojik analizleri için kullanımı uygun bulunmamıştır. MLST kütüphanesi olan, birkaç epidemiyolojik tiplendirme sisteminden birisidir. Global epidemiyolojik çalışmalara uygun olduğu ve epidemilerin gösterilmesinde, ÇİD *A. baumannii* klonlarının ulusal ve uluslararası dağılımını araştırmada kullanışlı olduğu da belirtilmiştir (Peleg ve ark., 2008).

#### **1.5.2.6. PCR-ESIMS**

PCR-ESIMS, MLST yönteminin daha yüksek veri sağlayan formudur. *A. baumannii*, *Acinetobacter* gen. sp. 3 ve 13TU'nun tür identifikasyonunda ve klonal analizlerde kullanılabilir. Altı bakteriyel housekeeping geninin korunmuş bölgeleri, her izolatta amplifiye edilir, amplifikasyon ürünleri tuzdan arındırılır, saflaştırılır ve kütle spektrumları (mass spectra) elde edilir. Sistem 267 *Acinetobacter* izolatu (enfeksiyonlardan, askeri ve toplumsal kolonizasyonlardan ve salgınlardan elde edilen) ile oluşturulmuş ve PFGE ile karşılaştırıldığında iyi korelasyon verdiği belirtilmiştir. PCR-ESIMS genotiplendirme metodunun en büyük avantajı hızlı sonuç vermesidir (Peleg ve ark., 2008).

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarının ilk rapor edilişleri 1960'lara dayanır. Bu raporlar çoğunlukla Avrupa ve Amerika'daki hastanelerden bildirilmiştir. 1965'te bir Alman hastanesinde toplanan bakteriyolojik verilerin bilgisayar analizleri, hastane enfeksiyonlarında *Acinetobacter* cinsinin varlığını ortaya koymuştur (Gonzalez-Villoria ve ark., 2016). 1970'li yıllardan beri önemli hastane enfeksiyonu etkenleri arasında anılan *A. baumannii* ile ilgili çalışmaların sayısında yıllar geçtikçe artış görülmüştür. Örneğin Pubmed veri tabanındaki çalışmalara bakıldığında 2004-2010 yıllarında 793 makale yayınlanmışken, 2011-2017 yılları arasında bu sayı %200 artarak 2396'ya çıkmıştır (Towner, 2009; Pubmed, 2018). Bu bölümde genel bir fikir oluşturması açısından *A.baumannii* ile ilgili farklı yıllarda yapılmış ve farklı veri tabanlarında yayınlamış birkaç çalışma özetlenmiştir.

### 2.1. Epidemiyolojik Çalışmalar

McDonald ve arkadaşları (1999), 1987-1996 yılları arasında *Acinetobacter* türlerine bağlı hastane kökenli enfeksiyonların son 10 yıldaki artışını ve enfeksiyonların belirgin bir mevsimsel değişime sahip olup olmadığını belirlemek için NNIS sisteminde yer alan hastanelerin yetişkin ve pediatrik yoğun bakım ünitelerinden rapor edilen enfeksiyonları analiz etmişlerdir. Toplamda 5.596.156 hasta-gün boyunca 3447 hastane kökenli *Acinetobakter* enfeksiyonu geliştiği tespit edilmiştir. Majör enfeksiyonlar olarak kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları belirlenmiştir. 1987-1989 arasında enfeksiyon oranlarında artış görülse de sonrasında enfeksiyon oranlarının giderek düştüğü tespit edilmiştir. Enfeksiyonların yılın diğer zamanlarına göre temmuz-ekim ayları arasında yaklaşık %50 oranında daha fazla geliştiği belirlenmiştir. Bu durum *Acinetobacterlerin* doğal yaşam alanlarında nemli ortamlarda daha fazla üreme özelliği göstermesi ile açıklanmış olup yaz aylarında klima kullanımı nedeni ile çevresel kontaminasyona bağlı oluşabileceği de belirtilmiştir. Anstey ve arkadaşları (2002), yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* türlerinin, nadir olarak özellikle tropikal ve sub-tropikal bölgelerde; eşlik eden hastalığı olan, yoğun alkol ve sigara içicilerinde toplum kökenli enfeksiyonlara yol açabildiğini göstermişlerdir.

Zeana ve arkadaşlarının (2003), çalışmasında toplumdaki kişilerin ellerinden izole edilen *A. baumannii* izolatları ile Manhattan'da iki hastaneden elde edilen *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç özellikleri ve genotipleri karşılaştırılmıştır. İki hastaneden toplam 103 *A.baumannii* izolatı (A hastanesi; 81, B hastanesi; 22), toplumdaki kişilerden ise 23 *A.baumannii* izolatı toplanmıştır. Hastane kökenli izolatların %36.6'sında ÇİD saptanırken toplum kökenli izolatlarda ÇİD'e rastlanmamıştır. Toplum kökenli izolatların prevalansı %10.4 olarak saptanmıştır (23/222). Moleküler tiplendirme ile 42 *A. baumannii* suşu tanımlanmıştır. A hastanesi ve B hastanesindeki izolatların klonal ilişkisi sırasıyla %55.6 ve %68.2 ile ayırt edilemez veya yakından ilişkili olarak saptanmıştır. Toplum kökenli izolatların çoğunluğu (%83.3) ilişkisiz olarak saptanmıştır. Yazarlar çalışmalarının hastane kökenli *A.baumannii* izolatları ile toplum kökenli *A. baumannii* izolatlarının karşılaştırılarak incelendiği ilk çalışma olduğunu belirterek ÇİD *A. baumannii* için rezervuarın hastanelerin kendileri olduğu ve lokal bir problem olarak kabul edilmemesi gerektiği görüşüne varmışlardır.

Amerika Birleşik Devletlerinde (1995-2002) hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilgili yapılan geniş çaplı bir çalışmada *A. baumannii* tek etkenli hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarına yol açan en yaygın etkenler içerisinde 10. sırada yer almıştır. *A. baumannii* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde meydana gelmiştir. *A. baumannii* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranları yoğun bakım ünitelerinde %34 ile %43.4 arasında, yoğun bakım üniteleri dışında ise %16.3 olarak belirlenmiştir. Bu mortalite oranları ile yoğun bakım ünitelerinde mortalitesi en yüksek etkenler arasında 3. sırada yer almıştır (Wisplinghoff ve ark., 2004).

İnan ve arkadaşlarının (2012), yaptığı bir çalışmada YBÜ'lerdeki *Acinetobacter spp.* nedenli enfeksiyon oranlarının 2004 yılında %16.1 iken 2010 yılında %40.6'ya yükseldiği saptanmıştır. Şengül ve arkadaşlarının (2013), çalışmasında YBÜ'de takip edilen, VIP tanısı konulan ve trakeal aspirat kültüründe dirençli *A. baumannii* üreyen 54 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar, etken izolasyonu sonrasında 30 gün içinde mortalite varlığı bakımından iki gruba ayrılmış olup yaş, cinsiyet, ek hastalık, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skoru, etken izolasyonu öncesi yatış süresi, santral kateter varlığı, beslenme şekli (parenteral-enteral), cerrahi operasyon geçirip geçirmediği, etken izolasyonu sırasındaki lökosit, hemoglobin, trombosit, ortalama trombosit volümü, C-reaktif protein düzeyleri, bakteri direnç durumu bakımından değerlendirilmiştir. Hastaların 38'inde (%70) mortalite gelişmiş iken, 16

(%30) hastada mortalitenin gelişmediği görülmüştür. Mortalite, kadınlara oranla erkeklerde daha fazla saptanmıştır (20/13, 18/3, P=0.04). Böbrek yetmezliği, mortalite gelişen grupta 13 hastada, mortalite gelişmeyen grupta bir hastada bulunmuştur (P=0.01). APACHE II skoru mortalite gelişen grupta  $21.14 \pm 4.26$  iken, mortalite gelişmeyen grupta  $14.20 \pm 4.89$  olarak tespit edilmiştir (P< 0.01). Trombosit sayısı mortalite gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup (P=0.02), *A.baumannii*'ye bağlı VİP'lerde erkek cinsiyet, yüksek APACHE II skoru, böbrek yetmezliği ve düşük trombosit sayısı mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Rafei ve arkadaşları (2015), çalışmalarında Lübnan'da *A. baumannii*'nin hastane dışı epidemiyolojisini araştırmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla Şubat 2012'den Ekim 2013'e kadar toplam 73 su örneği, 51 toprak örneği, 37 çiğ inek sütü örneği, 50 inek eti örneği, 7 çiğ peynir örneği ve 379 hayvan örneği *A. baumannii*'nin varlığı için kültür yöntemleri ile analiz edilmiştir. *A. baumannii* su örneklerinin % 6.9'unda, süt örneklerinin % 2.7'sinde, et örneklerinin % 8.0'ında, peynir örneklerinin % 14.3'ünde ve hayvan örneklerinin % 7.7'sinde tespit edilmiştir. Sonuç olarak, hayvanların *A. baumannii* için potansiyel bir rezervuar olabileceğini ve yeni karbapenemazların yayılmasında etkili olabileceklerini ileri sürmüşler ve bu nedenle toplum kökenli enfeksiyonlarda tanımlanan yeni hayvan klonlarının rollerinin araştırılmasını önermişlerdir.

Uwingabiye ve arkadaşları (2016), yaptıkları retrospektif çalışmada Rabat Muhammed V Askeri Eğitim Hastanesi'ndeki YBÜ'ler ve diğer ünitelerden elde edilen sonuçları karşılaştırarak *Acinetobacter* klinik izolatlarının sıklığını ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla 2012-2014 yılları arasında hastanede yatan hastalardan enfeksiyon tanısı koymak için alınan örneklerden elde edilen tüm klinik *Acinetobacter* izolatları kullanılmıştır. Çalışma süresince 441 *Acinetobacter* klinik izolatu toplanmıştır. Bu sayı tüm bakteriyel klinik izolatların %6,4'ünü (n=6352), gram negatif bakterilerin ise %9.6'sını (n=4569) oluşturmuştur. Bu izolatların yarısından fazlası YBÜ'lerden izole edilmiş olup (%54.9) 293 tanesi enfekte hastalardan elde edilmiştir. Enfekte hastaların % 65.2'si erkek hasta olup erkek/kadın cinsiyet oranı 1/9 olarak saptanmıştır. İzolatlar yoğun bakım ünitelerinden sonra %34.7 dahili kliniklerden, %8.4 ise cerrahi kliniklerden elde edilmiştir. İzolatların izole edildiği hastaların yaş ortalaması 56 olarak belirlenmiştir (42 ile 68 aralığında). *Acinetobacter* klinik izolatlarının %44.67'si solunum sistemi örneklerinden elde edilmiş olup bunu %14.51 ile kan kültürleri izlemiştir.

Khaldi ve arkadaşlarının (2017), yaptıkları bir çalışmada 2010'dan 2015'e kadar süren altı yıl boyunca Fas'taki Marrakech Muhammed VI Üniversite Hastanesinde izole edilen *A. baumannii* izolatlarının epidemiyolojik profili ve farklı antibiyotiklere direnç düzeyleri değerlendirilmiştir. *A. baumannii* izolatlarının çalışma süresi boyunca izole edilen tüm bakterilerin % 7'sini (n = 546) ve 2013'ten beri izole edilen ÇİD bakterilerin ise % 21'ini oluşturduğu belirlenmiştir. Çalışma boyunca *A. baumannii* izolatlarının giderek artış gösterdiği tespit edilmiştir (2010:57, 2015:129 izolat). Çalışmadaki *A. baumannii* izolatlarının %62'si yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiş olup bunu %20 ile dahili klinikler, %18 ile cerrahi klinikler takip etmiştir. Yol açtıkları başlıca enfeksiyonlar olarak pnömoni ve bakteriyemi belirlenmiştir. *A. baumannii* izolatlarının cinsiyete göre dağılımı, %63 ile erkek egemenliği göstermiştir. İzolatların %70'i yetişkinlerden, % 30'u ise çocuklardan (<15 yaş) izole edilmiştir.

## 2.2. Antibiyotik Direnci İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Wareham ve arkadaşları (2008), yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* türlerindeki karbapenem direncini 2000 yılında %0 bulurken, 2006 yılında %55 olarak bulmuşlardır.

Perez ve arkadaşları (2007) ile Turner ve Greenhalgh (2003) makalelerinde *A.baumannii* ile ilgili çeşitli çalışmaların sonuçlarına yer vermişlerdir. Bu çalışmalardan biri uluslararası bağlantılı ve çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışmasıdır. Bu çalışmada *A.baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları araştırılmıştır. Çalışmanın 1997-2005 yılları arasındaki verilerine göre, meropenem direnci ortalama olarak %5.9'dan %28.6'ya yükselmiştir. Bu çalışmanın 1997-2000 yılları arasındaki verilerine göre, birçok ülkede meropenem direnci %10'un altında iken, İngiltere ve İtalya'da %30 civarı bulunmuştur. Türkiye ise %35 ile en fazla direncin görüldüğü ülkelerden birisi olmuştur. Aynı çalışmanın 2000-2003 arası yapılan Türkiye ayağında ise meropenem direnci %42, imipenem direnci ise %48 bulunmuştur. 2004 yılı verisinde ise Türkiye %50'den fazla olarak en fazla direncin görüldüğü ülkelerden birisi olmuştur (Dizbay ve ark., 2008).

Gür ve arkadaşlarının (2008; 2009), Türkiye'de çok merkezli HİTİT sürveyans çalışmasına göre *A. baumannii* izolatlarında, seftriaksona %95.5, seftazidime %82.6, sefepime %77.5, imipeneme %52.2, sefoperazon-sulbaktama %41.3, piperasilin-tazobaktama %78.7 oranlarında direnç bildirilmiştir. Çalışmanın devamında 13 merkezin katıldığı, HİTİT-2 sürveyans çalışmasında ise *A. baumannii* izolatlarının tüm

antibiyotiklere yüksek derecede dirençli olduğu bulunmuş ve *A. baumannii*'nin en düşük direnç oranı gösterdiği antibiyotikler, sırasıyla sefoperazon/sulbaktam (%52) ve imipenem (%55.5) olarak belirlenmiştir. Ancak, değişik merkezlere göre direnç oranlarının oldukça farklılık gösterdiği, katılan merkezlerin bazılarında karbapenemlere direnç oranlarının %80 gibi yüksek değerlerde saptandığı gözlenmiştir.

Jazani ve arkadaşları (2010), çalışmalarında yanık yaralarından izole edilen 48 *A.baumannii* izolatının ESBL insidansını değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla inceledikleri *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik dirençlerini; sefazolin %100, sefepim %98, seftazidim %98, kanamisin %95.8, ofloksasin %95.8, sefotaksim %95.8, tikarsilin %93.7, karbenisilin %93.7, piperasilin %88.9, trimetoprim-sulfametoksazol %79.1, gentamisin %70.8, sefalotin %60.4, amikasin %52, imipenem %14.6 şeklinde saptamışlardır.

Bayram ve arkadaşları (2013), yaptıkları çalışmada izolatlarda kolistine direnç saptamamış, amikasine %64, tetrasikline %55, imipeneme %71, meropeneme %72, sefoperazon-sulbaktama %89, siprofloksasine %92, gentamisine %90, seftazidim %94, piperasilin-tazobaktama %96, sefepime %95 ve sefotaksime %96 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Savcı ve arkadaşlarının (2015), yaptıkları çalışmada Ocak 2005-Mayıs 2012 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 170 *A. baumannii* izolatı incelenmiş olup izolatların direnç oranları; kolistin %3, tobramisin %8, tigesiklin %15, amikasin %65, sulbaktam/ampisilin %95, sefepim %93, sefotaksim %97, seftazidim %93, gentamisin %90, imipenem %66, meropenem %65, tetrasiklin %62, trimetoprim-sulfametoksazol %66, piperasilin/tazobaktam %93 ve siprofloksasin %92 olarak saptanmıştır. İmipenem için 2009 yılına kadar direnç oranı %0, 2011 yılında ise direnç oranı %88.57 olarak tespit edilmiş, kolistin için 2012 yılında ilk dirençli suş saptanmıştır.

Moradi ve arkadaşları (2015), İran'da 2001 ve 2013 yılları arasında *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarını değerlendirmek amacıyla 87 rapordan oluşan 36 yayını incelemişlerdir. Bu amaçla 3049 *A.baumannii* izolatının amikasin, seftazidim, siprofloksasin, seftriakson, kolistin, sefotaksim, doksisilin, sefepime, gatifloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, minosiklin, mezlosilin, netilmisin, polimiksin B, piperasilin, ampisilin/sulbaktam, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin,

tikarsilin, tikarsilin/klavulanik asit, tobramisin, piperasilin/tazobaktam direnç oranlarını yıllara göre karşılaştırmışlardır. Çalışmada 2001 ve 2007 yılları arasında diğerlerine kıyasla düşük direnç oranına sahip karbapenemler, lipopeptitler ve aminoglikozidler haricinde tüm antibiyotiklere karşı yüksek bir direnç oranı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu üç gruptan biri olan karbapenemlere karşı olan direncin 2010-2013 yılları arasında artış gösterdiğini (çalışmanın başlangıcında %51.1 imipenem, % 64.3 meropenem direnci çalışmanın sonunda sırasıyla %76.5 ve %81.5 olmuştur), lipopeptitler ve amikasin dışındaki aminoglikozitlere karşı olan dirençte ise önemli bir değişiklik olmadığını saptamışlardır. Amikasine karşı direnç 2001-2007 yılları arasında %58.4 iken 2012-2013 yılları arasında %95 olarak belirlenmiştir. Penisilin direnci ile ilgili olarak 2001- 2011 yıllarını kapsayan verileri değerlendirdiklerinde piperasilin direncinde kayda değer bir artış saptamışlardır (2001-2007 yılları arasında %63.9 olan direnç, 2010-2011 yıllarında %93.4'e yükselmiştir). Çalışmanın başlarında yüksek olarak saptanan beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyon grubuna karşı olan direnç oranında çalışmanın sonunda önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışma boyunca antimikrobiyal direncin en yüksek seviyesi, seftazidim, sefepim, sefotaksim ve seftriakson dahil olmak üzere (% 90'dan fazla) sefem grubunda kaydedilmiştir. Trimetoprim-sulfametoksazol de dahil olmak üzere folat yol inhibitörlerine karşı da artan bir direnç oranı gözlenmiştir (2001-2007'de % 76.6 olan direnç oranı, 2012 ve sonrasında % 99'a yükselmiştir). Sonuç olarak bu veriler doğrultusunda İran'da *A.baumannii* izolatlarında yıllar geçtikçe lipopeptitler dışındaki tüm antimikrobiyal ajanlara karşı yüksek bir direnç oranı olduğunu bildirmişlerdir.

Qi ve arkadaşları (2016), çalışmalarında klinik *A.baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci, biofilm oluşumu ve biofilme spesifik direnç arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamışlardır. Bu amaçla 2010-2013 yıllarında Çin'deki birkaç hastaneden toplanan 272 *A.baumannii* izolatını incelemişlerdir. İzolatların VITEK 2 sistem, broth mikrodilüsyon ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemleri ile 21 antibiyotiğe karşı direnç ve duyarlılıkları değerlendirilmiştir. En yaygın direnç %78.3 (213) ile mezlosiline karşı görülmüştür. Bunu %69.1 ile sefotaksim (188), %65.8 ile siprofloksasin (179), %63.6 ile piperasilin (173), %62.9 ile tikarsilin/klavulanik asit (171), %62.9 ile seftriakson (171), %61 ile seftazidim (166), %60.7 ile tetrasiklin (165), %59.9 ile trimetoprim-sulfametoksazol (163), %59.6 ile gentamisin (162), %59.6 ile sefepim ve doksisisilin (162), %59.2 ile imipenem ve meropenem (161), %58.1 ile ampisilin/sulbaktam (158), %56.6 ile tobramisin (154), %48.9 ile piperasilin/tazobaktam (133), %46 ile levofloksasin (125),



%28.3 ile minosiklin (77), %22.4 ile amikasin (61) ve %3.7 ile polimiksin B izlemiştir. İzolatların yaklaşık % 60'ı, test edilen karbapenem antibiyotiklerinden en az birine karşı direnç göstermiştir. 272 izolatın 31'i (%11.4) ÇİD, 166'sı (%61) ise YİD olarak değerlendirilmiştir.

### 2.3. Klonal ilişki ile ilgili Çalışmalar

Seifert ve arkadaşları (1994), çalışmalarında epidemiyolojik olarak iyice tanımlanmış 9 farklı hastane salgınından elde edilen 103 *A.baumannii* izolatı ile 21 salgınla ilişkisiz izolatı PFGE yöntemi kullanarak genomik benzerlik açısından değerlendirmişlerdir. Salgınlar YBÜ'lerde gerçekleşmiş ve 2 aydan 12 aya kadar sürmüştür. PFGE yönteminde, DNA kesim aşamasında *ApaI* Restriksiyon Enzimi kullanılmış ve salgın izolatları ile 8 farklı patern ve 5 muhtemel ilişkili patern oluşmuştur. Sonuçlar antibiyotik duyarlılık profilleri, plazmid analizi ve karbon kaynağı kullanımı temeline dayanan biyotiplendirme yöntemleri ile karşılaştırılmıştır. Antibiyotik duyarlılıklarına göre 5 farklı grup oluşurken biyotiplendirme ile izolatlar 4 farklı gruba ayrılmıştır. Plazmid analizi ile 6 farklı patern ve 2 ilişkili patern oluşmuştur. Çalışmada antibiyotik duyarlılık ve biyotiplendirme paternleri, epidemiyolojik araştırmalarda tarama yöntemi olarak uygun olmakla beraber, sonuçların tamamlayıcı başka tekniklerle desteklenmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Plazmid analizi *A.baumannii* salgılarının incelenmesinde faydalı bir yöntem olarak bulunmuş olmakla beraber PFGE bu dört yöntem arasında izolatların birbiri ile ilişkisini göstermede en üstün yöntem olarak değerlendirilmiştir. Corbella ve arkadaşları (2000), 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada 1000 yataklı bir İspanyol hastanesindeki karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarını rep-PCR ve PFGE ile incelemişler ve karbapenem direncinin, dirençli mutantlardan değil, endemik klonlardan farklı 2 yeni epidemik klondan kaynaklandığını tespit etmişlerdir.

Saeed ve arkadaşları (2006), yaptıkları çalışmada 600 yataklı Amerikan Hastanesinde ve bağlantılı kurumlarında *A.baumannii*'nin yayılmasını PFGE ve rep-PCR yöntemleri kullanarak araştırmışlardır. Beş aylık bir dönemde (Ağustos 2003-Ocak 2004) toplanan 99 *A.baumannii* izolatı, *SmaI* Restriksiyon Enzimi ve Dendron 3.0 bilgisayar programı kullanılarak PFGE yöntemi ile incelenmiştir. Aynı izolatlarda rep-PCR yöntemi için diversilab sistemi kullanılmıştır. Test çalışması ve sonuç alımı arasındaki zaman, maliyet ve teknik zaman değerlendirmesi yapmışlardır. Ayrıca hastaları, katater varlığı,

ventilatör desteği ve trakeostomi varlığı açısından da incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre, incelenen 99 *A.baumannii* izolatında, PFGE yöntemi ile 34, rep-PCR yöntemi ile 38 bant paterni oluşmuştur. Ana paterni 54 izolat oluşturmuştur. PFGE yöntemi için 5.75 saat teknik zaman gerekirken rep-PCR için 2.5 saat teknik zaman gerekmiştir. Zamanın yanı sıra maliyetinde karşılaştırıldığı bu çalışmada, PFGE için kit maliyeti 13\$ iken rep-PCR yöntemi için 31\$ olarak bulunmuştur. Bu bulgular ile Saeed ve arkadaşları PFGE ve rep-PCR yöntemleri arasında minör uyumsuzluklar ile *A.baumannii* izolatlarını ayırabildiklerini göstermişlerdir.

Pournaras ve arkadaşları (2006), çalışmalarında YBÜ'lerden izole ettikleri imipenem dirençli *A.baumannii* izolatlarının genetik ilişkilerini ve direnç mekanizmalarını araştırmayı amaçlamışlardır. Bu amaçla inceledikleri 17 *A.baumannii* izolatının 8'ini solunum sistemi (pnömoni), 5'ini kan (bakteriyemi), 2'sini idrar (üriner enfeksiyon), 2'sinide çevre (hasta yatağı ve sağlık çalışanının eli) örneklerinden izole etmişlerdir. Çalışmada çevre örneklerinden izole edilen izolatlar dahil altı klon elde edilmiştir. Çevre örneklerinden elde edilen izolatların 2 klinik izolatla aynı klona ait olarak belirlenmesi çapraz bulaş olarak değerlendirilmiş ve hastane enfeksiyon komitesinin karbapenem kısıtlaması, sıkı antiseptik uygulaması gibi önlemler almasına yol açmıştır.

Yang ve arkadaşları (2009), çalışmalarında salgın izolatlarının genetik temelini ve moleküler epidemiyolojisini belirlemek amacıyla 49 imipenem dirençli *A.baumannii* izolatını incelemişlerdir. PFGE yöntemi ile pulsotipA olarak adlandırılan tek bir pulsotip belirlenmiş olup bu pulsotip 14 alt tipe ayrılmıştır. İzolatların tamamının klonal ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Higgins ve arkadaşları (2012), parmak izlerinin ve kümelenmelerin laboratuara özgü veya taşınabilir olup olmadığını belirlemek amacıyla iki laboratuvar arasındaki diversilab rep-PCR parmak izlerinin tekrarlanabilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada 100 tane aynı olmayan (eş olmayan) *A. baumannii* izolatı kullanılmıştır. DNA izolasyonu ve rep-PCR her biri ayrı olarak iki laboratuvarında gerçekleştirilmiş ve laboratuvar A'daki rep-PCR paternleri laboratuvar B ile karşılaştırılmıştır. Laboratuvar A'da çalışılan 12 *A.baumannii* izolatı laboratuvar B'de ona karşılık gelen 12 izolat ile % 98'den fazla patern benzerliği göstermiş ve ayırt edilemez olarak değerlendirilmiştir. 64 izolat kendilerine karşılık gelen izolatlar ile % 90-94 benzerlik göstermiş ve benzer olarak değerlendirilmiştir. Yirmi üç izolat kendilerine karşılık gelen ilgili izolatlarla % 90-94 benzerlik, bir izolat ise % 87.4 benzerlik göstermiş ve bu izolatlar farklı olarak

değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, laboratuvar içindeki kümelenme korunmuş; laboratuvar A'da kümelenen izolatlar ayrıca B'de de kümelenmiştir. Bu karşılaştırma klonaliteyle ilgili çalışmaların yapıldığı laboratuvarların bağımsız olabileceği sonucunu akla getirmiştir.

İtalya'da yapılan çok merkezli 5 yıllık çalışma sonucunda 202 karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının 21'inde hem OXA-23 hem de OXA-58 genini bir arada 27'sinde ise OXA-23 genini tek başına belirlemişler ve bu suşların, MLST ve PFGE yöntemi ile yaptıkları klonalite çalışması sonucunda European clone I ve II ile benzerlik gösterdiklerini ifade etmişlerdir (Mezzatesta ve ark., 2012). Çin'de 2012 yılında eğitim araştırma hastanesinde yapılan bir çalışmada 33 adet karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatının 18'inde OXA-23 geninin varlığını göstermişler ve MLST analizi sonucunda ise bu suşların 14'ünün ST92 olduğunu bildirmişlerdir (Qiao Zhong ve ark., 2012).

Boral çalışmasında (2015), Türkiye'deki beş coğrafik bölgedeki YBÜ'de tedavi gören, invaziv *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastaların demografik özelliklerinin araştırılması ve klinik izolatların antimikrobiyal direncinin ve moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesini amaçlamıştır. Çalışmaya; Türkiye'de Ege, İç Anadolu, Doğu Anadolu, Marmara ve Akdeniz Bölgelerindeki 10 tıp merkezinden 6 ay boyunca toplanan, YBÜ'de tedavi gören invaziv *A. baumannii* enfeksiyonu olan hastalardan alınan örneklerden izole edilen 164 klinik *A. baumannii* izolatı ile 4 merkezden toplam 12 çevresel (hasta masasından, lavabodan, musluktan ve pompadan) *A. baumannii* izolatı dahil edilmiştir. İzolatlar ve merkezler arasındaki genetik ilişkiyi belirlemek için PFGE yöntemi kullanılmıştır. Çevresel izolatları da kapsayan 173 izolatın PFGE analizi ile 87 pulstip belirlenmiştir. 16 izolat klonal olarak ilişkisiz bulunmuştur. Kalan 157 izolatın (%90.8), %85 benzerlik seviyesinde 14 farklı grupta (I–XIV) yer aldığı ve Grup VI (n=29), Grup II (n=24) ve Grup IX (n=21)'un ana gruplar olduğu görülmüştür. Grup VI'da yer alan izolatların tümü İç Anadolu Bölgesi'ndeki 5 merkezden elde edilmiştir. İzolatların %90.8'inde görülen klonal ilişki, Türkiye'deki farklı bölgelerdeki invaziv ÇİD *A. baumannii* izolatlarının dağılımının büyük farklılıklar oluşturmadığını göstermiştir.

Salimizand ve arkadaşları (2015), karbapenem dirençli otuz *A. baumannii* izolatının genetik ilişkisini rep-PCR yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada üç farklı klon elde edilmiş olup 16 alt tip içeren B klonu baskın klon olarak belirlenmiştir.

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kimyasallar

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ile İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada kullanılan kimyasallar Merck (Almanya), Oxoid(UK), GBL (İstanbul), BioMeri ux (Fransa) firmalarından, moleküler biyoloji sarf malzemeleri BioMeri ux (Fransa)'dan temin edilmiştir.

##### 3.1.2. Cihazlar

Çalışmada kullanılan teknik malzemeler; etüv (Therma Scientific Heratherm), ışık mikroskobu (Olympus), BD-Phoenix Otomatik Mikrobiyoloji Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA), spektrofotometre (Therma Scientific 2000 Nanodrop), PCR cihazı (BIO-RAD Thermal Cycler, Eppendorf Mastercycler personal), diversilab Sistemi ve yazılımı (BioMerieux, Fransa ), vorteks (Dragonlab), vorteks (Vortex Genie 2), vorteks başlığı (MO BIO Vortex Adapter), Agilent chip yükleme istasyonu, chip vorteksi (IKA MS 3 Vortexer), Agilent 2100 Bioanalyzer, mikrosantrifüj (Eppendorf),  oklu vortex (Biosan CombiSpin), buzdolabı (Vestel), derin dondurucu (Elektrolux), otomatik mikropipet (Eppendorf).

##### 3.1.3. Kullanılan diversilab kitleri

- Diversilab DNA Ekstraksiyon Kiti (UltraClean Microbial DNA isolation Kit 50 Purifications) (Catalog: BMX12224-50, LOT:BX15E21, MO BIO Laboratories, BioMerieux, Fransa)
- Diversilab *Acinetobacter* Kiti (Rep-PCR Reagents for DNA Fingerprinting, BioMerieux, Fransa)  
Kit içeriği: Primer MixA, Rep-PCR MM1, Pozitif kontrol C3, Negatif kontrol AmpliTaq DNA polymerase, 10X PCR Buffer (Applied Biosystems, Roche)
- DNA Reagent ve Supplies  
Diversilab System 25 Chip Kits (Lot: TF15RK01, BioMerieux, Fransa)

Kit içeriği: DNA Dye Concentrate, DNA gel matrix, DNA ladder, DNA marker

Diversilab System labchip (Lot No: TC26BK60, BioMerieux, Fransa)

### 3.2. Metot

#### 3.2.1. Örneklerin toplanması

Çalışmada Haziran 2014-Ekim 2016 tarihleri arasında KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kullanılmakta olan standart mikrobiyolojik yöntemlerle ve BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile tanımlanmış *A.baumannii* izolatları içerisinde KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından "hastane enfeksiyon etkeni" olarak belirlenen 70 *A.baumannii* kullanılmıştır (Çizelge 3.1).

Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen, %5 koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue Agar'a (EMB) ekimleri yapılan klinik örnekler etüvde 37°C'de inkübe edildi. Besiyerinde saf olarak üreyen bakterilerin koloni morfolojisi dikkate alınarak gram negatif, aerob, diplokok ya da kokobasil morfolojisinde, katalaz pozitif, oksidaz negatif, glukoz ve laktozu fermante etmeyen bakteriler *A.baumannii* potansiyeliyle BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi identifikasyon testlerine alındı. *A.baumannii* olduğu saptanan izolatlardan enfeksiyon kontrol komitesi işbirliği ile hastane enfeksiyon etkeni olarak belirlenen izolatlar moleküler çalışma yapıncaya kadar % 5 gliserin eklenmiş Tryptone Soya Broth kullanılarak -30°C'de saklandı. Çalışma süresince izole edilen ve tanımlanan *A. baumannii* izolatlarının listesi ve bazı detayları Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmaya alınan *Acinetobacter baumannii* izolatlarının detay bilgileri

İzolat No	Örnek Cinsi	Servis	Tarih	H.E. Tanı
30	DTA	ÇHYB	23.06.2014	Ventilatör ilişkili pnömoni
25	BOS	ÇHYB	19.08.2014	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
7	Trakeal katater ucu	Çocuk H. Klinik	28.08.2014	Ventilatör ilişkili pnömoni
40	İdrar	ARYB	16.09.2014	Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
37	Yara	Genel C. Klinik	16.09.2014	Yüzeyel insizyonel primer CAE
29	BOS	YDYB	21.02.2015	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
23	Balgam	ARYB	19.03.2015	Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni
28	Yara	NYB	15.04.2015	Dekübit ülseri enfeksiyonu
24	DTA	ARYB	15.04.2015	Ventilatör ilişkili pnömoni
33	BOS	BCYB	22.04.2015	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
35	DTA	NYB	06.05.2015	Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni
36	Yara	Üroloji Klinik	06.05.2015	Derin insizyonel primer CAE
27	DTA	NYB	21.05.2015	Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni
48-1	İntravenöz katater	YDYB	22.05.2015	Santral venöz kateter ilişkili KDE
44	Kan	ARYB	21.05.2015	Santral venöz kateter ilişkili KDE
3	DTA	ARYB	25.05.2015	Ventilatör ilişkili pnömoni
39	DTA	ARYB	25.05.2015	Ventilatör ilişkili pnömoni
31	BOS	BCYB	28.05.2015	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
22	Yara	Genel C. Klinik	11.06.2015	Derin insizyonel primer CAE
20	İdrar	Nefroloji Klinik	07.08.2015	Yüzeyel insizyonel primer CAE
34	DTA	ARYB	18.08.2015	Ventilatör ilişkili pnömoni
19	Kan	YDYB	08.10.2015	Umbilical kateter ilişkili KDE
6	İdrar	ARYB	04.11.2015	Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
47	Kan	ARYB	10.11.2015	Santral venöz kateter ilişkili KDE
15	Kan	ARYB	01.01.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
48	DTA	BCYB	05.02.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
46	DTA	ÇHYB	19.02.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
43	Balgam	Göğüs H. Klinik	07.03.2016	Klinik olarak tanımlanmış pnömoni
52	BOS	BCYB	05.04.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
38	BOS	YDYB	12.03.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit
9	Plevral sıvı	Göğüs C. Klinik	12.03.2016	Organ/Boşluk CAE, Diğer ASYE
10	DTA	ARYB	12.03.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
42	DTA	ARYB	11.03.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
26	Kan	YDYB	15.03.2016	Laboratuvar olarak kanıtlanmış KDE
2	DTA	GHYB	15.03.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
32	Kan	Nefroloji Klinik	16.03.2016	Laboratuvar olarak kanıtlanmış KDE
13	Yara	Plastik C. Klinik	16.03.2016	Derin insizyonel primer CAE
8	İdrar	Nefroloji Klinik	16.03.2016	Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
21	Yara	Plastik C. Klinik	18.03.2016	Yüzeyel insizyonel primer CAE
14	Yara	Ortopedi Klinik	18.03.2016	Derin insizyonel primer CAE
12	İdrar	Nefroloji Klinik	18.03.2016	Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
18	Kan	GEYB	18.03.2016	Laboratuvar olarak KDE
16	Yara	BCYB	21.03.2016	Dekübit ülseri enfeksiyonu
17	Plevral sıvı	HYB	22.03.2016	Solunum sisteminin diğer enfeksiyonları
1	BOS	YDYB	22.03.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit

Çizelge 3.1'in Devamı

İzolasyon No	Örnek Cinsi	Servis	Tarih	H.E. Tanı
11	DTA	ARYB	24.03.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
5	Kan	YDYB	25.03.2016	Umbilical kateter ilişkili KDE
4	Yara	Enf. H. Klinik	25.03.2016	Derin insizyonel primer CAE
77	Kan	YDYB	07.04.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
49	DTA	ARYB	11.04.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
51	Kan	YDYB	13.04.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
56	Yara	Genel C. Klinik	17.04.2016	Derin insizyonel primer CAE
45	Kan	ARYB	16.04.2015	Santral venöz kateter ilişkili KDE
55	DTA	Göğüs H. Klinik	18.04.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
59	Yara	Genel C. Klinik	04.08.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen İAE
61	BOS	YDYB	06.04.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen menajit
66	Kan	YDYB	24.04.2016	Umbilical kateter ilişkili KDE
62	DTA	Göğüs H. Klinik	08.05.2016	Klinik olarak tanımlanmış pnömoni
64	Kan	GÇYB	09.05.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
50	Kan	ARYB	25.06.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
63	Yara	ARYB	12.07.2016	Yüzeyel insizyonel primer CAE
75	BOS	ÇHYB	21.07.2016	Cerrahi girişim sonrası gelişen menajit
65	DTA	ÇHYB	23.06.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
79	DTA	ARYB	20.06.2016	Klinik olarak tanımlanmış pnömoni
67	Kan	ARYB	28.07.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
83	Yara	Ortopedi Klinik	29.07.2016	Yüzeyel insizyonel primer CAE
82	DTA	ÇHYB	13.08.2016	Ventilatör ilişkili pnömoni
58	Kan	ARYB	31.08.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
70	Kan	ARYB	17.09.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE
71	Kan	ARYB	23.10.2016	Santral venöz kateter ilişkili KDE

DTA: derin trakeal aspirat, BOS: beyin omirilik sıvısı, ÇHYB: çocuk hastalıkları yoğun bakım, ARYB: anestezi ve reanimasyon yoğun bakım, YDYB: yenidoğan yoğun bakım, BCYB: beyin cerrahi yoğun bakım, NYB: nöroloji yoğun bakım, GHYB: göğüs hastalıkları yoğun bakım, GEYB: gastroenteroloji yoğun bakım, HYB: Hematoloji yoğun bakım, GÇYB: genel cerrahi yoğun bakım, C: cerrahi, H: hastalıkları, Enf: enfeksiyon, CAE: cerrahi alan enfeksiyonu, KDE: kan dolaşımı enfeksiyonu, ASYE: alt solunum yolu enfeksiyonu, İAE: intraabdominal enfeksiyon.

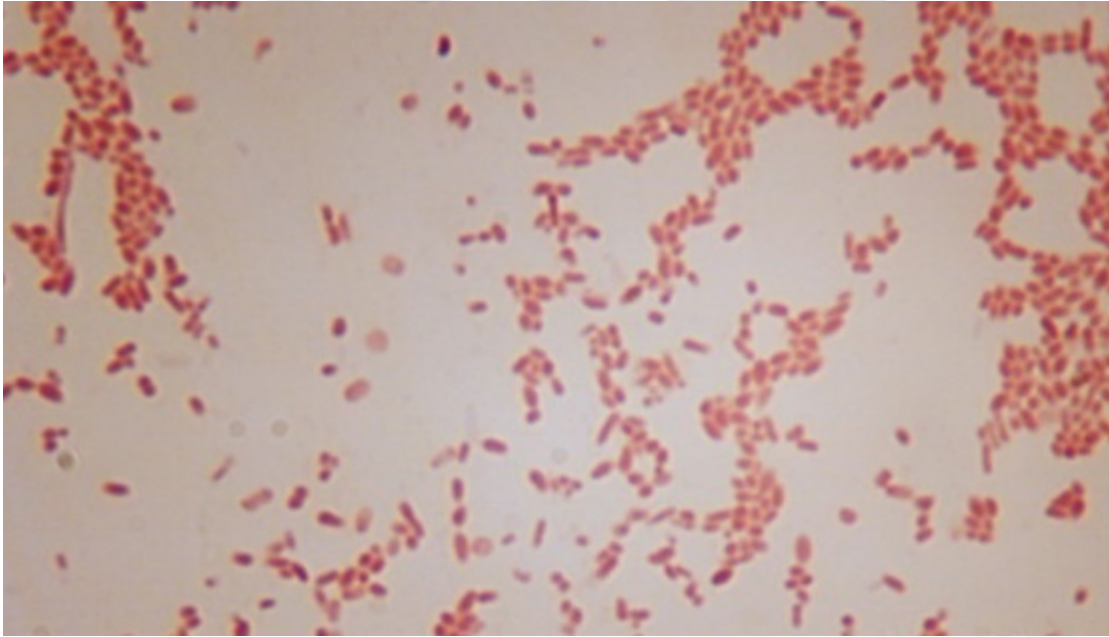
### 3.2.2. Biyokimyasal identifikasyon

#### 3.2.2.1. Koloni morfolojisi

İnkübasyondan sonra besiyerindeki koloni görünüşlerine, rengine (kanlı agarda beyaz parlak, opak koloniler ve EMB agarda laktoz negatif, renksiz koloniler-hafif pembemsi) ve şekline bakılarak değerlendirme yapılmıştır.

#### 3.2.2.1. Gram boyama

Kanlı agarda üremiş kolonilerden temiz bir lam üzerine bir damla serum fizyolojik ile preparat hazırlandı. Preparat oda sıcaklığında kuruduktan sonra alevden geçirilerek bakteriler fikse edildi. Preparat 2 dk. kristal viyole ile, 2 dk. lugol ile 10-15 sn. %95'lik etil alkol ile ve son olarak 1 dk. sulu fuksin ile boyanıp yıkandı ve kurumaya bırakıldı. Daha sonra ışık mikroskopunun x100'lük objektifinde immersiyon yağı kullanılarak incelendi. Gram boyama sonucunda pembe/kırmızı renkli, diplokok ya da kokobasil görünümünde koklardan oluşan koloniler gram negatif kabul edildi.



Şekil 3.1. *Acinetobacter baumannii* gram boyama görüntüsü

#### 3.2.2.2. Katalaz testi

Katalaz, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'i parçalayarak su ve oksijene dönüştüren bir enzimdir. İzole edilen *A.baumannii* izolatlarında katalaz aktivitesini araştırmak için, bakteri kolonisinden plastik öze ile alınan bir parça, temiz bir lam üzerinde bir damla serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edildi ve üzerine 1-2 damla taze hazırlanmış %3'lük  $H_2O_2$



damlatıldı. Oksijen kabarcıklarının oluşması testin pozitif olduğunu göstermiştir. *A.baumannii* türleri katalaz pozitifdir.



Şekil 3.2. Katalaz testi

### 3.2.2.3. Oksidaz testi

*A.baumannii* türleri oksidaz negatiftir. Oksidaz testi diğer nonfermentatiflerden çabuk ve kesin ayrımını sağlayan testtir. Plastik öze yardımıyla şüphelenilen koloniden bir miktar alınarak oksidaz diski (tetramethyl-p-phenylenediamine ayracı içeren) üzerine sürüldü. Diskin renginde mora değişim, şüphelenilen koloninin oksidaz enzimini ürettiğini gösterir; renk değişimi olmaması oksidaz üretmediğini gösterir. Çalışmaya alınan izolatlar test sonucunda renk değişiminin gözlenmemesiyle oksidaz negatif kabul edildi.

### 3.2.2.4. BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile identifikasyon ve antibiyotik direncinin belirlenmesi

İzole edilen bakterilerin 19 (amikasin, amoksisilin/klavulanat(f), ampisilin, aztreonam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, kolistin, ertapenem, gentamisin, imipenem, meropenem, netilmisin, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, tigesiklin, trimetoprim-sulfametoksazol) antibiyotiğe duyarlılık testleri üretici firmanın talimatlarına uygun olarak BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sisteminde yapıldı. İzole edilen örnekler gram boyama, katalaz testi ve oksidaz testi yapılarak doğrulanmıştır. Her bir örnek için BD Phoenix identifikasyon (ID) Broth tüpü etiketlendi. Kanlı agar besiyerinde 18-24 saatte üremiş aynı morfolojideki koloniler, aseptik olarak steril eküvyonlu çubuk ile alınarak BD Phoenix ID Broth içerisine aktarıldı. Tüp, 0.5 McFarland bulanıklığa ayarlandı, bakteri süspansiyonunun yoğunluğu düşükse izole edilen kolonilerden eklenerek tekrar bulanıklık ölçüldü. Hastanın Phoenix antibiyotik duyarlılık testi (ADT) Broth tüpü etiketlenip içerisine 1 damla AST indikatör solüsyonu eklendi ve alt-üst edilerek karıştırıldı. Bir pipet yardımıyla 25 µl standardize bakteri

süspansiyonu ID tüpünden ADT Broth'una aktarıldı. ADT tüpü kapağı kapatılıp birkaç kez çevrilerek karıştırıldı. Hava kabarcıklarının yüzeye çıkması için birkaç saniye beklenildi. ID Broth tüpünün tamamı panelin ID tarafındaki, ADT Broth tüpü ise ADT Broth tarafındaki doldurma yuvasına boşaltıldı, panel kapağı sıkıca kapatıldı ve cihaza yerleştirildi. Programın sonlanmasından sonra örnekler için raporlar alındı. Sonuçların değerlendirilmesinde program sonunda elde edilen raporlardan tür tanımlanması ve MİK değerleri elde edildi. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak saptanan değerler sistemin veri tabanından seçilecek Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI) veya The European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanması sağlanmış ve izolatların antibiyotik duyarlılıkları; duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak tanımlanmıştır (Temmuz 2015'e kadar CLSI 2013 kriterleri, Temmuz 2015'ten sonra EUCAST kriterlerine göre MİK değerleri yorumlanmıştır. EUCAST'de yorumlanmayan MİK değerleri CLSI kriterlerine göre yorumlanmıştır) (Ek çizelge 1).

### **3.2.3. Rep-PCR diversilab sistemi ile moleküler tiplendirme**

Rep-PCR yönteminde, epidemiyolojisi araştırılan mikroorganizmaların kromozomları üzerinde bulunan, kısa, tekrarlayan ve korunmuş yapıları hedef alan kısa primerler kullanılır. Bu bölgelerin birbirlerine yakınlığına bağlı olarak iki ekstragenik bölge arasında kalan bölge amplifiye edilir ve elde edilen PCR ürünleri agaroz jel elektroforezinde değerlendirilir.

DiversiLab sistemine bağlı rep-PCR uygulaması: genotiplendirmeye alınacak olan bakteri izolatları %5 koyun kanlı agar pasajlanarak 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Genomik DNA üretici firmanın önerileri doğrultusunda bir DNA izolasyon kiti ile ayrıştırılıp spektrofotometrede DNA miktarı ölçüldü. İzolasyonu takiben elde edilen DNA, PCR amplifikasyon reaksiyonuna alındı. Bu amaçla satın alınan rep-PCR kitinin içeriğindeki etkene özgül primerler kullanılarak bir PCR karışımı hazırlandı. Her PCR karışımı bir master miks, etkene özgül primer, 10XPCR tamponu, Taq DNA polimeraz ve kalıp DNA içermektedir. Bu amaçla çalışılacak mikroorganizma türü için kit üreticisi firma tarafından belirlenmiş ısı ve döngü koşulları uygulandı. Rep-PCR reaksiyonu ile elde edilen DNA amplikonları bir mikrofluidik DNA labchip içerisinde ayrıştırılarak ve bir elektroforez biyoanalizörü ile saptandı. Kurulan sistemde çeşitli boyutlarda bantlardan

oluşan rep-PCR parmak izi profilleri, her izolat için jel görüntüleri ve dendrogram analizi ile karşılaştırıldı.

### 3.2.3.1. DNA izolasyonu

DNA izolasyonu the Ultra Clean™ Microbial DNA İzolasyon Kiti (MoBio Laboratories, ABD) kullanılarak kanlı agara pasajlanan bir günlük izolatlardan 1µl öze dolusu 2 kez alınarak üretici firma önerileri doğrultusunda yapıldı. 300 µl MicroBead çözeltisi, her bir MicroBead tüpüne dağıtıldı. Besiyerinden numune alındı (2 defa, 1µl öze ile). MicroBead tüpüne hücreler yayıldı. 50 µl MD1 çözeltisi eklendi. 10 dakika boyunca maksimum hızda vortekslendi (2400 rpm). 30 saniye 10.000 x g de çevrildi. 100 µl MD2 çözeltisi temiz bir tüpe boşaltıldı. Tüm supernatan 100 µl MD2 çözeltisine aktarıldı. Kısa bir süre vortekslendi. 15 dakika yeterli soğukluğa ulaşmaya kadar soğutuldu (buzdolabı). 1 dakika 10.000 x g de çevrildi. 450 µl MD3 çözeltisi temiz bir tüpe boşaltıldı. 200 µl supernatant 450 µl MD3 çözeltisine aktarıldı. Kısa bir süre vortekslendi. Kısa bir süre çevrildi. Supernatant ( $\pm$  650 µl) temiz bir spin filtreye transfer edildi. 30 saniye 10.000 x g de çevrildi ve aşağı akan sıvı atıldı. 300 µl MD4 çözeltisi spin filtreye boşaltıldı. 30 saniye 10.000 x g de çevrildi ve aşağı akan sıvı atıldı. 1 dakika 10.000 x g de kuru olarak çevrildi. Spin filtre yeni temiz bir tüpe yerleştirildi. 35 µl MD5 çözeltisi spin filtreye boşaltıldı. 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 30 saniye 10.000 x g de çevrildi. Filtre çıkarıp atıldı. DNA toplama tüpünde tutuldu. Spektrofotometre (Thermo Scientific 2000 Nanodrop) kullanılarak DNA ölçümü yapıldı. Fazla olan DNA miktarları diversilab dilüsyon hesaplama (dilution calculator) programı ile dilüsyon için gereken DNA ve su miktarları hesaplanarak, nükleaz içermeyen steril su ile 35 ng/µL olacak şekilde seyreltildi.

### 3.2.3.2. Rep-PCR uygulaması

Rep-PCR uygulaması diversilab *Acinetobacter* DNA parmak izi kit ile yapıldı. Reaksiyon bileşenlerinin hazırlanması ve termal cyclus programının oluşturulması diversilab sistemi rep-PCR iş akışı programında belirtildiği gibi uygulandı Bu amaçla; çizelge 3.2'de gösterilen amplifikasyon karışımından 0.2 ml'lik PCR tüplerine 25µl dağıtıldı ve ısı döngü cihazına (Çizelge 3.3) yerleştirildi.

Çizelge 3.2. Rep-PCR amplifikasyonunda bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı

Reaksiyon Bileşenleri	Miktar
Rep-PCR MM1	18 µL
GeneAmp 10X PCR Tampon	2.5 µL
Primer Mix	2 µL
AmpliTaq DNA polimeraz	0.5 µL
Ekstraksiyon ürünü 35ng/µL	2 µL
<b>Toplam</b>	<b>25 µL</b>

Çizelge 3.3. Rep-PCR amplifikasyon koşulları

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre (saniye)	Döngü Sayısı
Ön ısıtma (Başlangıç denatürasyonu)	94	120	1
Denatürasyon	94	30	
Primer bağlanması (annealing)	50	30	
Zincir uzaması (extension)	72	90	35
Son uzama (Final extension) 1	72	180	1
Muhafaza	4	∞	∞

### 3.2.3.3. DiversiLab DNA labchip uygulaması

Rep-PCR ile amplifiye edilen *Acinetobacter* DNA'ları diversilab labchip kiti (BioMerieux Fransa) yüklenerek Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, A.B.D.) ile mikro akışkan elektroforez uygulandı. Labchip elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen ham grafikler internet tabanlı diversilab yorumlama ve yazılım programı (Diversilab, version 3.4, BioMerieux, Fransa) ile değerlendirildi.

#### 3.2.3.3.1. Jel-Boya matriks hazırlanması

DiversiLab DNA chip kiti ile birlikte kullanılan ve buzdolabında muhafaza edilen DNA Reagent & Supplies kiti jel matriksi hazırlamak için buzdolabından çıkartıldı ve oda ısısına gelinceye kadar beklendi. Jel ve boya vortekslendi ve kısa süreli spin yapıldı. 1.5 ml'lik bir tüpe 200 µl jel yavaşça pipetlendi ve üzerine 10 µl boya eklendi. Karışım homojen olana kadar vortekslendi. Karışım kit içinde bulunan spin filtreye transfer edildi. Spin filtre 1500 g'de 10 dak santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra filtre atılarak toplama tüpündeki jel-boya çip yükleme aşamasında kullanıldı.

#### 3.2.3.3.2. Çip yükleme

DNA Reagent & Supplies kiti oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. Kit içerisinde bulunan DNA marker ve ladder kısaca vortekslendi, jel boya karışımı vortekslenmeden

kullanıldı. 9 µl jel boya karışımı çipin üzerindeki siyah daireye alınmış G yükleme kuyusuna pipetlendi. Çip yükleme istasyonu şırıngası 1 ml'de iken çip istasyona yerleştirildi ve çipe 30 sn. basınç uygulandı. Kalan G kuyularına 9 µl jel boya karışımı pipetlendi. Her bir numune kuyusuna 5 µl DNA marker pipetlendi. İlgili numune kuyularına 1 µl PCR ürünü eklendi. Örnekler çipe yüklendikten sonra çip 1 dak vorteksledi. Çip vorteks işleminden sonra Agilent 2100 Bioanalyzer cihazına yerleştirildi ve cihazın programına çip numarası girilerek mikroakışkan çip elektroforezi başlatıldı. Çip elektroforezi sonucunda rep-PCR parmak izi grafikleri ve bant kalıpları internet tabanlı yazılım programı ile elde edildi.

#### **3.2.3.4. İzolatların rep-PCR parmak izi ilişkilerinin değerlendirilmesi ve istatistiksel analiz**

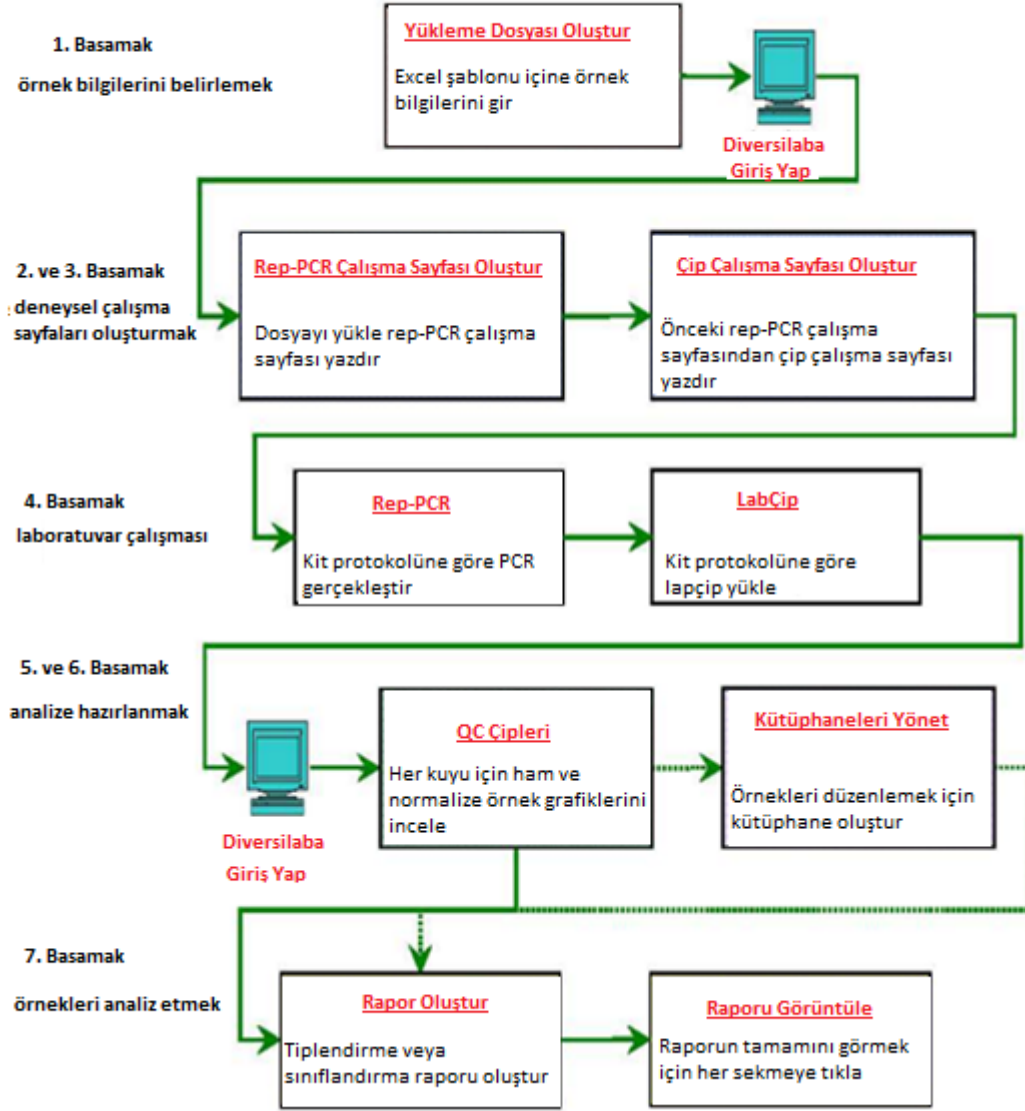
Örneklerin rep-PCR profil benzerliklerinin hesaplanması, diversilab yazılımı üzerinde Pearson korelasyon katsayısı ve UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) yöntemi kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde, her bir suş için jel profil görüntüsü, yüzde benzerlik oranları ve dendrogram raporu oluşturuldu. Rep-PCR parmak izi profil benzerliklerinin yorumlanması diversilab rehberinde verilen kriterler referans alınarak yapıldı. İzolatlar benzerlik katsayıları göz önüne alınarak ayırt edilemez (benzerlik >%97), benzer (benzerlik >%95-97, 1-2 bant farkı) ve farklı (benzerlik <%95, >2 bant farkı) olarak sınıflandırıldı.

Diversilab raporlarında tanımlamalar şu şekilde olmaktadır:

- 1) Ayırt edilemeyecek kadar benzer; bant farklılığı olmayan: **Indistinguishable**
- 2) Benzer; homojen izolatlarda tek bant farklılığı olan ya da heterojen izolatlarda 2 bant farklılığı olan: **Same**
- 3) Farklı; homojen izolatlarda 2 bant ve heterojen izolatlarda 3 bant ve üzeri farklılıkları olan: **Different**

Hastane enfeksiyonlarında ve salgınlarda, ayırt edilemeyecek kadar benzer ve benzer etken kabul edilir. Bu tanımlamalar üzerinden bant yorumlamaları yapılır (BioMerieux, 2010).

## Diversilab Çalışma Akış Şeması



Şekil 3.3. Diversilab çalışma akış şeması (BioMerieux, 2010'dan uyarlanmıştır)

### 3.2.4. Hastane enfeksiyonları (sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar) tanımlama kriterleri

Çalışmada hastane enfeksiyonlarının (sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar) tanısı için KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından 2008 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/NHSN tarafından güncellenen ve T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı tarafından Türkçe'ye çevrilerek yayımlanan sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyon tanımlamaları ve özgül enfeksiyon tipleri için tanı kriterleri ve CDC/NHSN tarafından güncellenen 2013 kriterleri kullanılmıştır (Horan ve ark., 2008; Öztürk, 2011; CDC, 2013).

#### 4. BULGULAR

Haziran 2014-Ekim 2016 tarihleri arasında KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kullanılmakta olan standart mikrobiyolojik yöntemlerle ve BD Phoenix otomatik mikrobiyoloji sistem ile tanımlanmış *A.baumannii* izolatları içerisinde KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından "Hastane enfeksiyon etkeni" olarak belirlenen 70 *A.baumannii* izolatı çalışmada kullanılmıştır. İzolatların beş tanesi (%7.1) 2014 yılına, 20 tanesi (%28.6) 2015 yılına, 45 tanesi de (%64.3) 2016 yılına ait izolatlardır. Bu izolatlara ait KSÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından konulan hastane enfeksiyon tanıları Çizelge 4.1 ve Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan *Acinetobacter baumannii* izolatları ile ilgili hastane enfeksiyonlarının dağılımı.

Enfeksiyon tanıları	İzolat Sayısı -(%)
VİP	16 (%22.9)
KİKDE	16 (%22.9)
Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit	9 (%12.8)
Derin insizyonel primer CAE	6 (%8.6)
Yüzeyel insizyonel primer CAE	5 (%7.1)
KİÜSE	4 (%5.7)
YVİP	3 (%4.3)
Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu	3 (%4.3)
Klinik olarak tanımlanmış pnömoni	3 (%4.3)
Dekübit ülseri enfeksiyonu	2 (%2.9)
Organ/Boşluk CAE, Diğer ASYE	1 (%1.4)
Solunum sisteminin diğer enfeksiyonları	1 (%1.4)
Cerrahi girişim sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyon	1 (%1.4)

KİKDE: kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, KİÜSE: kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, YVİP: yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni.

Çalışmaya dahil edilen izolatların 51 tanesi (%72.9) yoğun bakım ünitelerinden, 19 tanesi (%27.1) ise kliniklerden izole edilmiştir. İzolatların elde edildiği servislere göre dağılımı şu şekildedir: anestezi ve reanimasyon yoğun bakım 22 (%31.4), yenidoğan yoğun bakım 11 (%15.71), çocuk hastalıkları yoğun bakım 6 (%8.57), beyin cerrahi yoğun bakım 5 (%7.1), nefroloji klinik 4 (%5.71), nöroloji yoğun bakım 3 (%4.29), göğüs hastalıkları klinik 3 (%4.28), plastik cerrahi klinik 2 (%2.86), ortopedi klinik 2 (%2.86), göğüs hastalıkları yoğun bakım 1 (%1.43), çocuk hastalıkları klinik 1 (%1.43), göğüs cerrahi klinik 1 (%1.43), hematoloji yoğun bakım 1 (%1.43), gastroenteroloji yoğun

bakım 1 (%1.43), üroloji klinik 1 (%1.43), genel cerrahi yoğun bakım 1 (%1.43), enfeksiyon hastalıkları klinik 1 (%1.43) (Çizelge 4.2). Çalışmaya dahil edilen *A.baumannii* izolatlarının elde edildiği hastaların 26'sı (%37.14) kadın ve 44'ü (%62.86) erkek hastalardı.

Çalışmaya dahil edilen *A.baumannii* izolatlarının izole edildiği klinik örnekler ve sayıları şu şekildedir: DTA 19 (%27.1), kan 18 (%25.7), yara 13 (%18.6), BOS 9 (%12.9), idrar 5 (%7.1), balgam 2 (%2.9), plevra sıvısı 2 (%2.9), trakeal kateter ucu 1 (%1.4), intravenöz kateter 1 (%1.4) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.2. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının elde edildiği servisler

Servisler		Hasta Sayısı / Yüzde (%)	Toplam
<b>Yoğun Bakım Üniteleri</b>	Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım	22 (%31.4)	51(%72.9)
	Yenidoğan yoğun bakım	11 (%15.71)	
	Çocuk hastalıkları yoğun bakım	6 (%8.57)	
	Beyin cerrahi yoğun bakım	5 (%7.1)	
	Nöroloji yoğun bakım	3 (%4.29)	
	Göğüs hastalıkları yoğun bakım	1 (%1.43)	
	Hematoloji yoğun bakım	1 (%1.43)	
	Gastroenteroloji yoğun bakım	1 (%1.43)	
	Genel cerrahi yoğun bakım	1 (%1.43)	
<b>Klinikler</b>	Nefroloji klinik	4 (%5.71)	19(%27.1)
	Genel cerrahi klinik	4 (%5.71)	
	Göğüs hastalıkları klinik	3 (%4.28)	
	Plastik cerrahi klinik	2 (%2.86)	
	Ortopedi klinik	2 (%2.86)	
	Çocuk hastalıkları klinik	1 (%1.43)	
	Göğüs cerrahi klinik	1 (%1.43)	
	Üroloji klinik	1 (%1.43)	
	Enfeksiyon hastalıkları klinik	1 (%1.43)	



Çizelge 4.3. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının elde edildiği klinik örnekler

Örnek Türü	Sayı	Yüzde (%)
DTA	19	%27.1
Kan	18	%25.7
Yara	13	%18.6
BOS	9	%12.9
İdrar	5	%7.1
Balgam	2	%2.9
Plevra sıvısı	2	%2.9
Trakeal kateter ucu	1	%1.4
İntravenöz kateter	1	%1.4
Toplam	70	%100

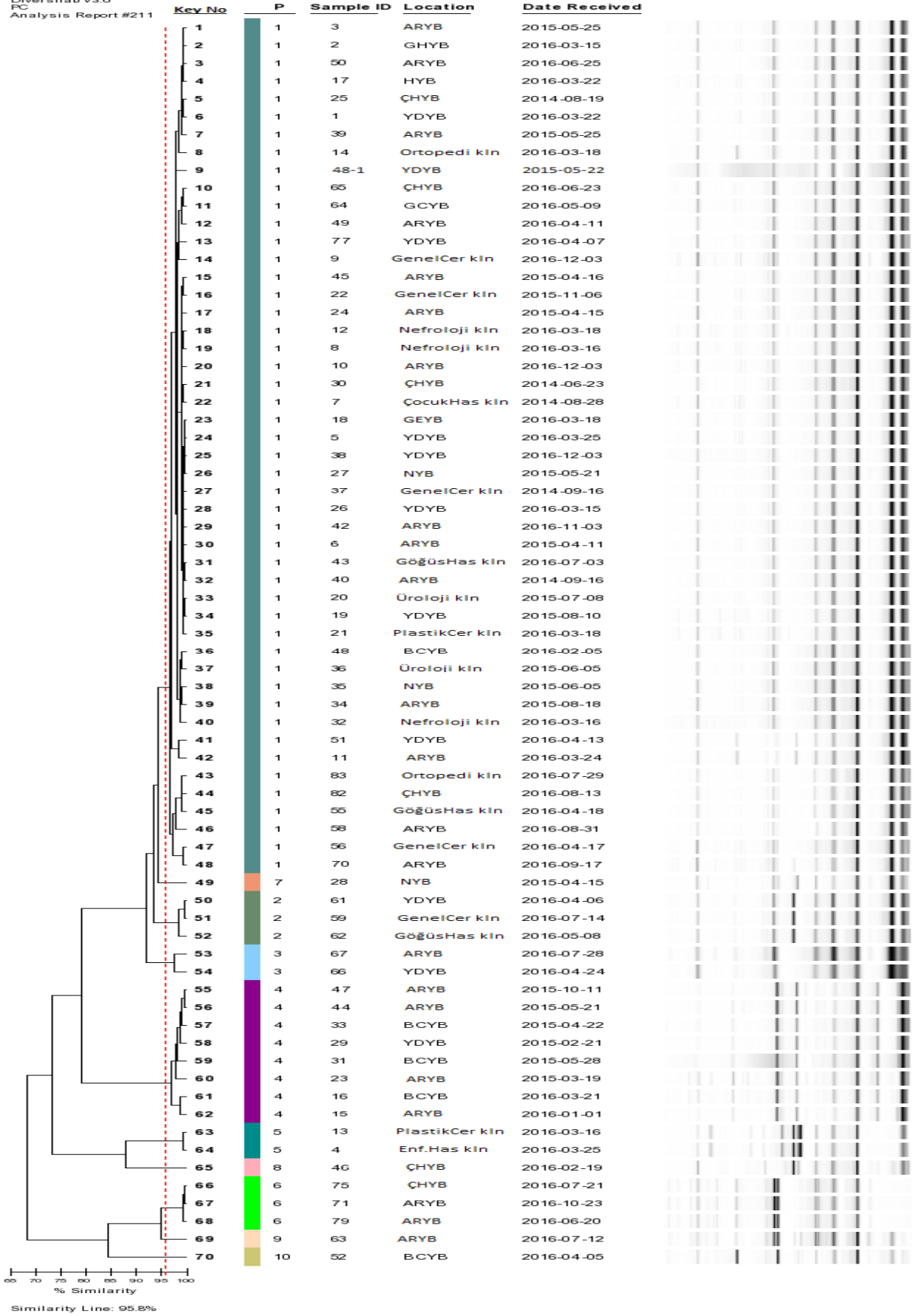
Çalışmadaki izolatların antibiyotik duyarlılıkları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Bu çizelgeye göre izolatlar ertapeneme %100, amoksisilin/klavulanat, ampisilin, seftriakson, sefuroksim'e %98.6, aztreonam, seftazidim, siprofloksasin, imipenem, piperasilin ve piperasilin-tazobaktam'a %97.1, sefepim, gentamisin, meropenem ve netilmisin'e %95.7, amikasin'e %91.4, trimetoprim-sulfametoksazole %88.5, tigesikline %45.7, kolistin'e %4.3 dirençli bulunmuştur. İzolatların antibiyotiklere duyarlılıkları değerlendirildiğinde en duyarlı antibiyotik kolistin olarak bulunurken, en fazla direnç ertapenem, amoksisilin/klavulanat, ampisilin, seftriakson, sefuroksime karşı saptanmıştır. İzolatların %97.1'i ÇİD ve karbapenem dirençli, %77.14'ü (54 izolat) YİD bulunmuştur.

Çizelge 4.4. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık yüzdeleri

	<b>S</b> Sayı/yüzde%	<b>I</b> Sayı/yüzde%	<b>R</b> Sayı/yüzde%
Amikasin	3(%4.3)	3(%4.3)	64(%91.4)
Amoksisilin/Klavulanat(F)	-	-	69(%98.6)
Ampisilin	-	-	69(%98.6)
Aztreonam	-	2(%2.9)	68(%97.1)
Sefepim	2(%2.9)	1(%1.4)	67(%95.7)
Seftazidim	2(%2.9)	-	68(%97.1)
Seftriakson	-	-	69(%98.6)
Sefuroksim	-	-	69(%98.6)
Siprofloksasin	2(%2.9)	-	68(%97.1)
Kolistin	67(%95.7)	-	3(%4.3)
Ertapenem	-	-	70(%100)
Gentamisin	3(%4.3)	-	67(%95.7)
İmipenem	2(%2.9)	-	68(%97.1)
Meropenem	1(%1.4)	2(%2.9)	67(%95.7)
Netilmisin	3(%4.3)	-	67(%95.7)
Piperasilin	2(%2.9)	-	68(%97.1)
Piperasilin/Tazobaktam	2(%2.9)	-	68(%97.1)
Tigesiklin	34(%48.6)	3(%4.3)	32(%45.7)
Trimetoprim-Sulfametoksazol	5(%7.1)	2(%2.9)	62(%88.6)

**S:** Duyarlı    **I:** Orta duyarlı    **R:** Dirençli

Çalışmada rep-PCR diversilab yöntemi ile tiplendirilen 70 *A.baumannii* izolatından biri ana klon olmak üzere toplam 10 farklı klon elde edildi. İzolatlar arasındaki benzerlik oranı %95.8, kümeleşme oranı %94.3 olarak bulunmuştur (Şekil 4.1, 4.2, 4.3). İzolatların elde edildiği servisler ile ilgili bilgiler Çizelge 3.1’de belirtilen bilgilere göre değerlendirilmiştir. İlk altı klon kendi aralarında ayırt edilemeyecek kadar benzer veya benzerdir, tek kalan klonlar (7,8,9,10) ise farklıdır. 1.klon: key no: 1-48’e kadar ki izolatları kapsamaktadır. İlk 48 izolat benzerdir ve bazı benzerlik oranlarına “overlay” yapılarak bakılmıştır (Şekil 4.4, 4.5, 4.6, 4.7). 2.klon: key no: 50-52’yi kapsamaktadır. Kapsadığı 3 izolat ayırt edilemeyecek kadar benzerdir (Şekil 4.8). 3.klon: key no: 53 ve 54’ü kapsamaktadır. Kapsadığı izolatlar %97.4 benzerdir (Şekil 4.9). 4.klon: key no: 55-62’ye kadar olan izolatları kapsar. Bu klondaki izolatlar benzer ve ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. Örneğin key no: 60-62 olan izolatların benzerliği %98.3’tür ve ayırt edilemeyecek kadar benzerdir (Şekil 4.10 ve 4.11). 5.klon: key no: 63 ve 64’ü kapsamaktadır ve %99.1 ile ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. 6.klon: key no: 66-68’i kapsamaktadır ve %99.2 ile ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. 7. 8. 9. 10. klonlar tek izolat içermekte olup farklıdır. Bu klonlara ait izolatların key numaraları sırası ile; 49, 65, 69, 70’tir.

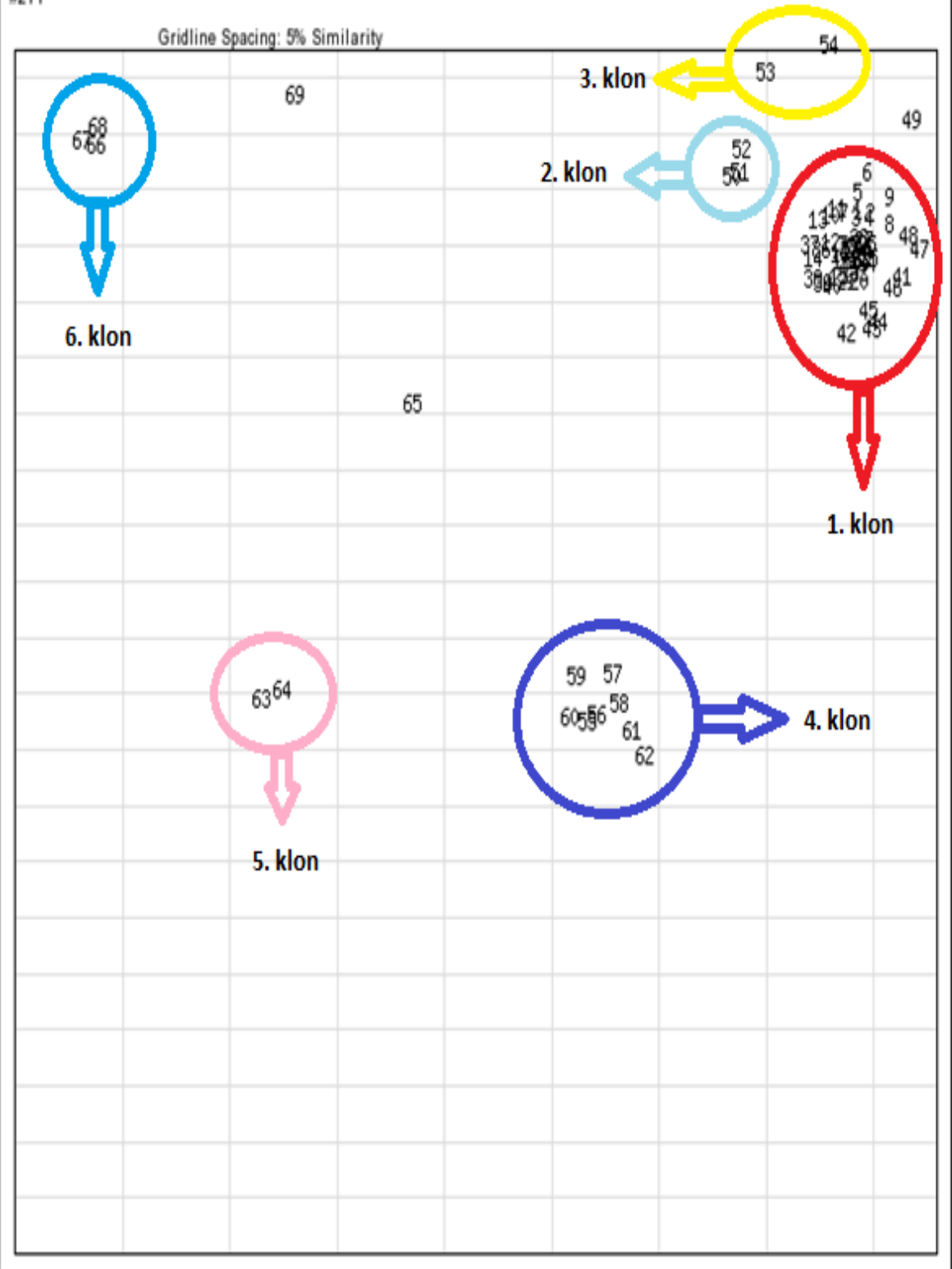


Şekil 4.1. 70 *Acinetobacter baumannii* izolatına ait dendrogram



Şekil 4.2. İzolatlar arasındaki benzerlik oranı

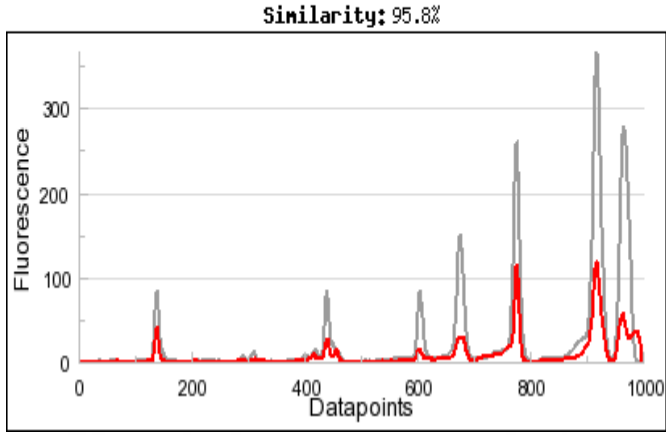




Şekil 4.3. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının “scatterplot” analizi

Diversilab v3.6  
PC  
Report #206

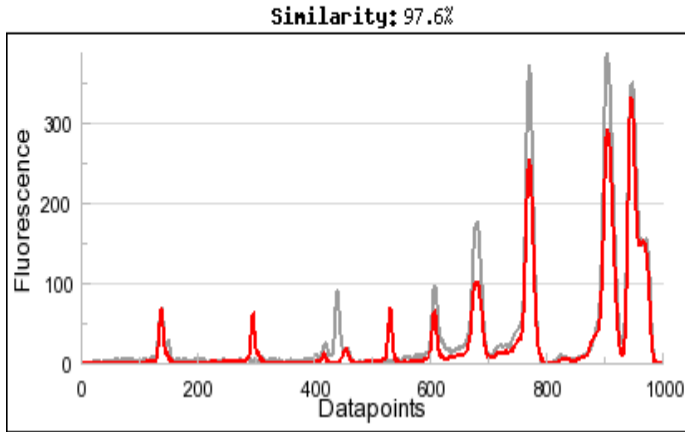
Key	Chip-Well	Sample ID
1	142-2	5242
48	154-7	81377



Şekil 4.4. Key 1-48'e ait overlay görüntüsü

Diversilab v3.6  
PC  
Report #206

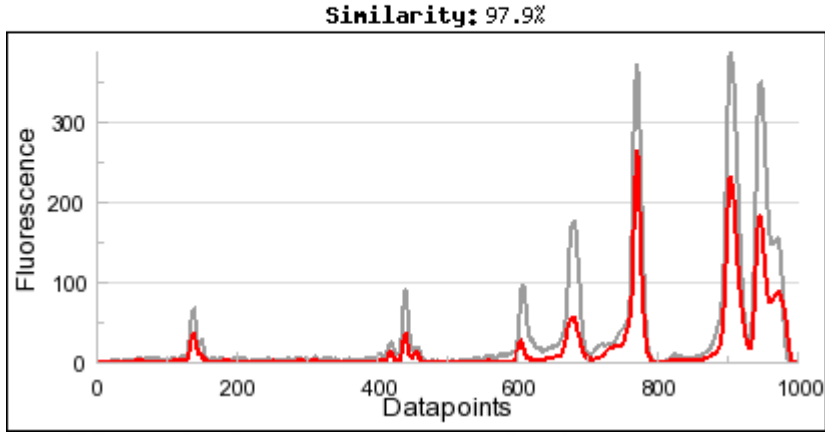
Key	Chip-Well	Sample ID
40	145-8	1359
41	142-11	6196



Şekil 4.5. Key 40-41'e ait overlay görüntüsü

Diversilab v3.6  
PC  
Report #206

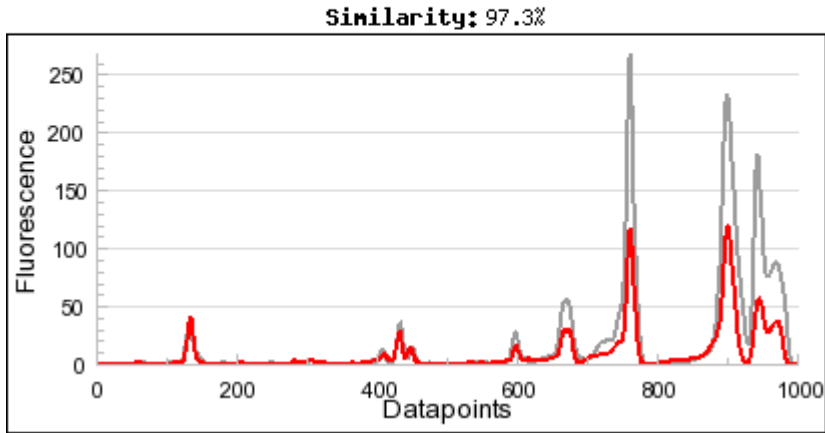
Key	Chip-Well	Sample ID
40	145-8	1359
43	156-11	713449



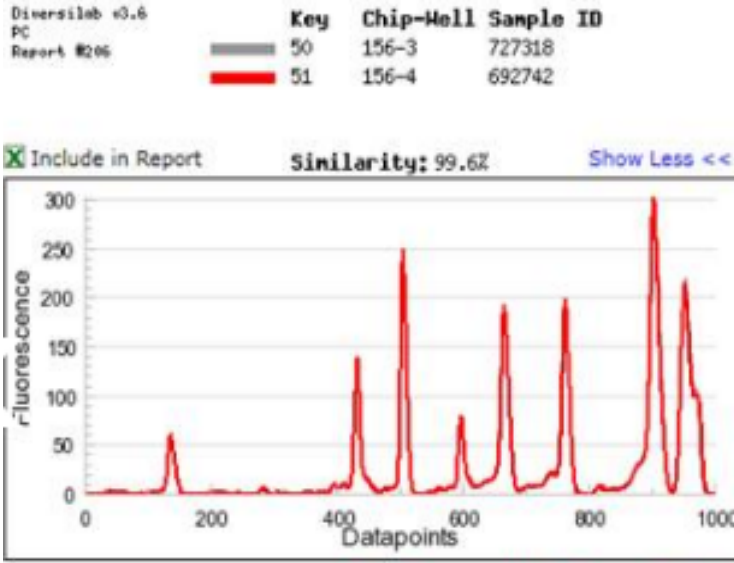
Şekil 4.6. Key 40-43'e ait overlay görüntüsü

Diversilab v3.6  
PC  
Report #206

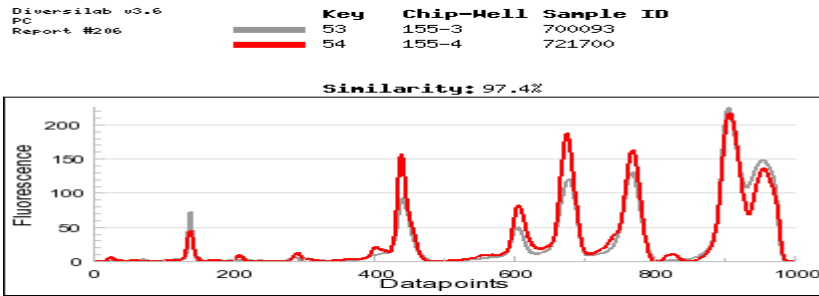
Key	Chip-Well	Sample ID
43	156-11	713449
48	154-7	81377



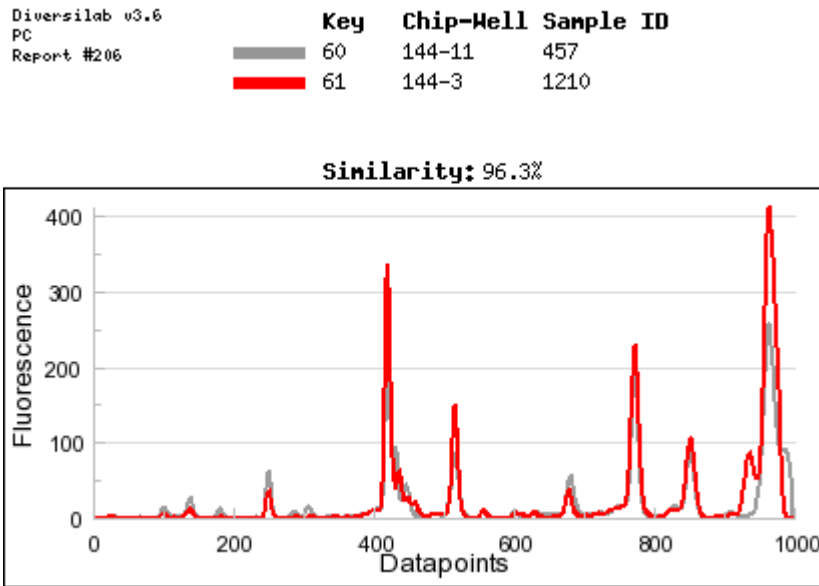
Şekil 4.7. Key 43-48'e ait overlay görüntüsü



Şekil 4.8. Key 50-51'e ait overlay görüntüsü



Şekil 4.9. Key 53-54'e ait overlay görüntüsü

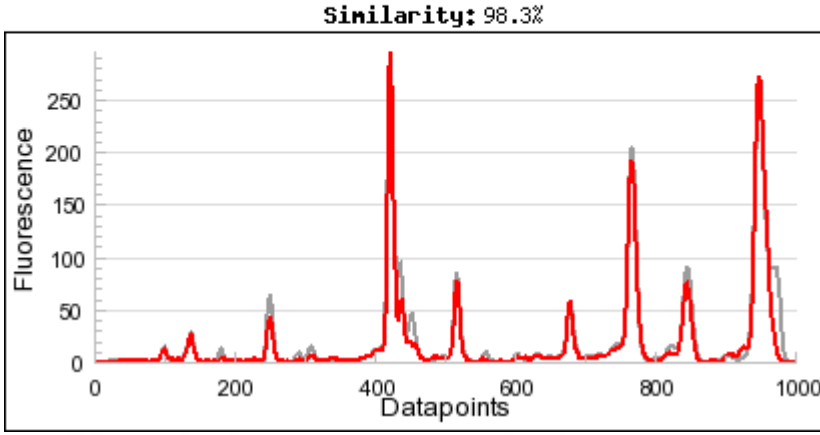


Şekil 4.10. Key 60-61'e ait overlay görüntüsü



Diversilab v3.6  
PC  
Report #206

Key	Chip-Well	Sample ID
60	144-11	457
62	144-4	5817



Şekil 4.11. Key 60-62'ye ait overlay görüntüsü

1.klondaki izolatlara çalışmadaki tüm izolatlardan %68.6'sını oluşturmaktadır (48/70). 48 izolattan 33'ü (%68.7) yoğun bakım ünitelerinden, 15'i (%31.3) kliniklerden elde edilmiştir (Çizelge 4.5). Bu izolatlardan beş tanesi (%10.4) 2014, 13 tanesi (%27.1) 2015, 30 tanesi ise (%62.5) 2016 yılına aittir. 2016 yılına ait 30 izolattan 17'si (%56.7) mart ayında izole edilmiştir. Hastane enfeksiyon tanılarının dağılımına baktığımızda ise izolatlardan 15 tanesi (%31.2) VİP etkeni olarak saptanmıştır (Çizelge 4.6). 1.klondaki ilk izolat 23.06.2014 tarihinde çocuk hastalıkları yoğun bakımından DTA örneğinden izole edilmiş olup VİP tanısı konulmuştur. Son izolat ise 17.09.2016 tarihinde anestezi ve reanimasyon yoğun bakımda kan örneğinden izole edilmiş olup santral venöz katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulmuştur. 1.klon hastanemizde 18 ay süresince etkinliğini sürdürmüştür.

Çizelge 4.5. 1. klondaki 48 *Acinetobacter baumannii* izolatının elde edildiği servisler

Servisler		Hasta Sayısı / Yüzde (%)	Toplam
<b>Yoğun Bakım Üniteleri</b>	Anestezi ve reanimasyon yoğun bakım	14 (%29.1)	33(%68.7)
	Yenidoğan yoğun bakım	8(%16.6)	
	Çocuk hastalıkları. yoğun bakım	4(%8.3)	
	Nöroloji yoğun bakım	2(%4.2)	
	Beyin cerrahi yoğun bakım	1(%2.1)	
	Göğüs hastalıkları yoğun bakım	1(%2.1)	
	Hematoloji yoğun bakım	1(%2.1)	
	Gastroenteroloji yoğun bakım	1(%2.1)	
Genel Cerrahi yoğun bakım	1(%2.1)		
<b>Klinikler</b>	Nefroloji klinik	4(%8.3)	15(%31.3)
	Genel Cerrahi klinik	3(%6.2)	
	Göğüs Hastalıkları klinik	2(%4.2)	
	Ortopedi klinik	2(%4.2)	
	Çocuk hastalıkları klinik	1(%2.1)	
	Göğüs cerrahi klinik	1(%2.1)	
	Üroloji klinik	1(%2.1)	
	Plastik cerrahi klinik	1(%2.1)	

Çizelge 4.6. 1. klondaki 48 *Acinetobacter baumannii* izolatına ait hastane enfeksiyon tanıları

Enfeksiyon tanıları	Sayı-yüzde(%)
VİP	15(%31.2)
KİKDE	10(%20.8)
Derin insizyonel primer CAE	4(%8.3)
Yüzeysel insizyonel primer CAE	4(%8.3)
KİÜSE	(%8.3)
Cerrahi girişim sonrası gelişen menejit	3(%6.3)
Laboratuvar olarak kanıtlanmış kan dolaşımı enfeksiyonu	3(%6.3)
YVİP	2(%4.2)
Organ/Boşluk CAE, Diğer ASYE	1(%2.1)
Klinik olarak tanımlanmış pnömoni	1(%2.1)
Solunum sisteminin diğer enfeksiyonları	1(%2.1)

2. klondaki izolatların üçü de 2016 yılına aittir. İzolatlardan 1. si 06.04.2016 tarihinde yenidoğan yoğun bakımda BOS örneğinden izole edilmiş olup hastane enfeksiyon tanısı olarak cerrahi girişim sonrası gelişen menenjit tanısı konulmuştur. 2. izolat 04.08.2016 tarihinde genel cerrahi kliniğinde yara örneğinden izole edilmiş olup hastane enfeksiyon tanısı olarak cerrahi girişim sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyon tanısı konulmuştur. 3. İzolat ise 08.05.2016 tarihinde göğüs hastalıkları kliniğinde DTA

örneğinden izole edilmiş ve hastane enfeksiyon tanısı olarak klinik olarak tanımlanmış pnömöni tanısı konulmuştur. İkinci klondaki izolatlar dört ay içerisinde izole edilmiştir.

3.klondaki 2 izolattan biri 28. 07. 2016 tarihinde anestezi ve raenimasyon yoğun bakımda kan örneğinden izole edilmiş olup hastane enfeksiyon tanısı olarak santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu konulmuştur. Diğeri ise 24. 04. 2016 tarihine yeni doğan yoğun bakımda kan örneğinden izole edilmiş olup hastane enfeksiyon tanısı olarak umbilikal kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konulmuştur. İzolaların üç ay boyunca etkin oldukları saptanmıştır.

4.klondaki izolatlardan dört tanesi anestezi ve reanimasyon yoğun bakımda üçü kan örneğinden biri ise balgam örneğinden izole edilmiş olup kan örneklerindeki üreme ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu balgam örneğindeki üreme ile de YVIP tanısı konulmuştur. Üç izolat beyin cerrahi yoğun bakımda 2'si BOS biri yara örneğinden izole edilmiş olup BOS'taki üreme ile cerrahi girişim sonrası gelişen menenjit tanısı, yara örneğindeki üreme ile de dekübit ülseri enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Bir izolat ise yenidoğan yoğun bakımda BOS örneğinden izole edilmiş olup bu üreme ile cerrahi sonrası gelişen menenjit tanısı konulmuştur. Bu klondaki izolatlardan altısı 2015 yılına, ikisi ise 2016 yılına ait izolatlardır. Bu klondaki ilk izolat 21.2.2015 tarihinde yenidoğan yoğun bakımda, son izolat ise 21.03.2016 tarihinde beyin cerrahi yoğun bakımda izole edilmiştir. Bu klondaki izolatlar hastanemizin yoğun bakım ünitelerinden 13 ay boyunca izole edilmiştir.

5.klondaki iki izolat mart 2016 tarihinde iki ayrı klinikten (plastik cerrahi ve enfeksiyon hastalıkları klinik)10 gün ara ile yara örneklerinden izole edilmiş olup iki üreme ile de derin insizyonel CAE tanısı konulmuştur.

6.klondaki üç izolat 2016 yılında izole edilmiştir. İki izolat anestezi ve reanimasyon yoğun bakımda kan ve DTA örneklerinden izole edilmiş olup kan örneğindeki üreme ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, DTA örneğindeki üreme ile de klinik olarak tanımlanmış pnömöni tanısı konulmuştur. Üçüncü izolat ise çocuk hastalıkları yoğun bakımda BOS örneğinden izole edilmiş olup cerrahi sonrası gelişen menenjit tanısı konulmuştur. Bu klondaki ilk izolat 20.06.2016 tarihinde son izolat ise 23.10.2016 tarihinde izole edilmiştir. Bu klondaki izolatlar dört ay boyunca etkinliklerini sürdürmüşlerdir.

## 5. TARTIŞMA

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2009 yılında hastane ve yoğun bakımlarda direnç ve tedavi yönünden en sorunlu patojenleri “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter türleri*) olarak belirtmiştir (Rice, 2008; Boucher ve ark., 2009). Bunlardan *A. baumannii* nonfermentatif, gram negatif, son yıllarda önemi giderek artan, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, pek çok antibiyotiğe karşı direnç geliştirmiş bir bakteridir. Pek çok antibiyotiğe karşı direnç göstermesinden ve yeni antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesinden dolayı tedavi güçleşmektedir (Villages ve ark., 2003; Almasaudi, 2016). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporunda *A. baumannii*, tüm hastane enfeksiyonlarını kapsayan etken sıralamasında %21.52 ile birinci sırada yer almıştır (Şencan, 2017a). *A. baumannii* enfeksiyonları genellikle YBÜ’lerde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda gözlenir (Karah ve ark., 2012; Zarrilli ve ark., 2012). Hastanede ve özellikle YBÜ’lerde tedavisi güçlük gösteren pnömoni (özellikle VİP), bakteriyemi/sepsis, üriner sistem enfeksiyonu, kateter enfeksiyonları, menenjitlere ve yumşak doku enfeksiyonlarına yol açabilir. Daha öncede belirtildiği gibi en sık HKP’ye yol açar (Koneman ve ark., 2006; Doughari ve ark., 2011; Rafei ve ark., 2014; Savcı ve ark., 2015; Jung ve Park, 2015). Bu enfeksiyonlarda uzun süreli hastanede kalma ve YBÜ’lerde yatış, geçirilmiş cerrahi girişimler, yanıklar, enteral beslenme, mekanik ventilatöre bağlı kalma, endotrakeal tüp veya trakeostomi varlığı, damar içi kateterizasyon, idrar sondası, uzun süren geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, konak immün sisteminin baskılandığı malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, konağın yaşı gibi durumlar önemli risk faktörleridir (Fishbain ve ark., 2010).

Çalışmamızda izolatların 51 tanesi (%72.9) YBÜ’lerden, 19 tanesi (%27.1) ise kliniklerden izole edilmiştir. YBÜ’lerden elde edilen izolatların %44’ü, toplam izolat sayısının ise %31.4’ ü anestezi ve reanimasyon yoğun bakımdan elde edilmiştir. Çalışmamızın *A. baumannii* izolatlarının en sık izole edildiği servisin YBÜ’ler olduğu bulgusu bu alanda yapılmış bir çok çalışma ve literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (Erben ve ark., 2006; Özgür, 2009; Güzel-Kurtoğlu ve ark., 2011; Sesli-Çetin ve ark., 2011; Çiftçi ve ark., 2013; Gülbudak ve ark., 2014; Savcı ve ark., 2015; Qian ve ark., 2015; Yanık ve ark., 2015; Li ve ark., 2016; Ren ve ark., 2016; Şahin ve ark.,

2016). *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlara kontamine nemlendirici ve ventilatör aksamının sıklıkla neden olduğu bildirilmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Smith ve ark., 1997; D'Agata ve ark., 2000; Şahin ve ark., 2016). Yoğun bakım üniteleri, bu ekipmanların yaygın olarak kullanıldığı merkezlerdir. *A.baumannii* izolatlarının yoğun bakım ünitelerinde ve anestezi ve reanimasyon bölümünde diğer bölümlere oranla daha sık izole edilmesinin nedeni, kritik hastaların bu üniteye takip edilmesi ve bu hastalara mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık uygulanması ile açıklanabilir.

Çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarının klinik örnekler göre dağılımına bakıldığında merkezden merkeze farklılıklar görülse bile sıklıkla birinci sırada solunum sistemi örnekleri yer almakta bunu kan ve yara örnekleri takip etmektedir. Çalışmamızdaki *A.baumannii* izolatlarının klinik örnekler göre dağılımına bakıldığında ise izolatların 24' ü (%34.3) solunum sistemi ile ilgili örneklerden (DTA, balgam, plevra sıvısı, trakeal kateter ucu) izole edilmiştir. Bu oranla solunum sistemi örnekleri birinci sırada yer almıştır. Bunu ikinci sırada kan örnekleri (18 izolat, %25.7), üçüncü sırada ise yara örnekleri (13 izolat, %18.6) takip etmiştir. Çalışmamızın klinik örneklerle ilgili bulguları bir çok çalışma ve literatür bilgisi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (Yang ve ark., 2009; Balcı ve ark., 2010; Iraz ve ark., 2012; Özseven ve ark., 2012; Güzel-Kurtoğlu ve ark., 2011; Gülbudak ve ark., 2014; Keskin ve ark., 2014; Savcı ve ark., 2015; Yanık ve ark., 2015; Goudarzi ve ark., 2016 ; Li ve ark., 2016; Ren ve ark., 2016; Şahin ve ark., 2016). Bu durum her bölgeyi tutabilen hastane kökenli *A.baumannii* enfeksiyonlarının özellikle solunum sistemi, dolaşım sistemi, cilt ve yaralarda yaygın görülmesi ile ve bakterinin en çok da VİP yapmasıyla açıklanabilir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Kaul ve ark., 1996; Gulati ve ark., 2000; Dizbay ve ark., 2008; Peleg ve ark., 2008; Towner, 2009; Gökmen ve ark., 2012; Almasaudi, 2016; García-Patiño ve ark., 2017). *A. baumannii*'nin tıbbi cihazlar, endotrakeal tüpler ya da intravasküler kateterler gibi cansız yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmesi, dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimi salgınların oluşmasına katkı sağlamaktadır (Villages ve ark., 2003). Çeşitli salgınlarda yatan hastaların cilt, boğaz, solunum sistemi ve sindirim sisteminde yüksek düzeyde *A. baumannii* kolonizasyonu gösterilmiştir (Corbella ve ark., 1996; Webster ve ark., 1998). Solunum yollarında *A. baumannii*'nin kolonize olduğu hastalara mekanik ventilasyon uygulamak için kullanılan ekipmanların kontamine olması salgınların en

önemli nedenidir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; D'Agata ve ark., 2000). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda hastane enfeksiyon tanıları içerisinde birinci sırada solunum sistemi enfeksiyonları (24/70, %34.3), ikinci sırada kan dolaşımı enfeksiyonları (19/70, %27.1), üçüncü sırada cilt ve yara enfeksiyonları (14/70, %20) yer almıştır (Çizelge 4.1). Solunum sistemi örneklerinden de DTA'nın birinci sırada yer alması çalışmamızdaki VİP sayısı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Solunum sistemi örneklerinin birinci sırada yer almadığı çalışmalarda mevcuttur ( Sesli-Çetin ve ark., 2011; Qian ve ark., 2015; Şay-Coşkun ve Coşkun, 2015). Çalışmalardaki bu farklılıklar araştırmacıların belirli bir enfeksiyon tipi yada örnek tipini seçmelerinden kaynaklanabilir.

*Acinetobacter* suşlarının aminoglikozidler, anti-Pseudomonas penisilinler, karbapenemler, sefalosporinler ve kinolonlar olmak üzere en az üç farklı sınıftaki antibiyotiğe direnç göstermesine çoklu ilaç direnci denir (Souli ve ark., 2008). Son yıllarda ÇİD *A.baumannii* enfeksiyonlarının sayısı artış göstermiştir. ÇİD ve karbapenem dirençli türler tarafından meydana gelen *A. baumannii* salgınları dünya genelinde çok sık raporlanmıştır (Karah ve ark., 2012; Zarrilli ve ark., 2012; Şahin ve ark., 2016). Bu durum *A. baumannii*'yi hastane kökenli gram negatif patojenler içerisinde tedavisi en zor olanlardan biri haline getirmektedir (Jain ve ark., 2004; Li ve ark., 2005). Yunanistan'da 2004-2009 yılları arasında izole edilen ÇİD gram negatif mikroorganizmaların %11,9'unun *A.baumannii* suşları olduğu ve bu suşların sadece kolistine (%94) duyarlı olduğu bildirilmiştir (Maraki ve ark., 2012). Türkiye'de yapılan 165 hastanın (56 vaka, 109 kontrol grubu) yer aldığı çok merkezli çalışmada dirençli izolatların % 51,8'i (29/56) *A.baumannii* suşlarında saptanmıştır (Yılmaz ve ark., 2016). Antibiyotiklere duyarlılık ülkeler, merkezler, hatta hastanelerin bölümleri arasında bile farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, farklı epidemiyolojik koşullar, farklı antibiyotik kullanım ve kontrol politikalarının yansımaları olarak düşünülebilir. Çizelge 5.1'de bazı çalışmalara ve bizim çalışmamıza ait antibiyotik direnç oranları verilmiştir. Buna göre bizim çalışmamız da dahil olmak üzere çalışmalardaki antibiyotik direnç oranları yüksek olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tigesiklin direnç oranı pek çok çalışmadan daha yüksek olarak görülsede daha yüksek direnç oranı bildiren çalışmalar da mevcuttur. İsrailden bildirilen bir çalışmada 2008 yılında izole edilen 348 ÇİD *A.baumannii* suşunun %80.4 (280)'ü tigesikline dirençli, %2,7 (8)'si kolistine dirençli ve %0,86 (3)'sü her iki antibiyotiğe de dirençli bulunmuştur (Reddy ve ark., 2010). Navon-Venezia ve

arkadaşlarının çalışmasında da, 82 İD *A. baumannii* klinik izolatının % 78'i tigesikline direni yada orta duyarlı olarak bulunmuştur (Navon-Venezia ve ark., 2007).



Çizelge 5.1. Bu çalışmada ve bazı çalışmalardaki *Acinetobacter baumannii* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç oranları (%)

	AK	AMC	AMP	ATM	FEP	CAZ	CRO	CXM	CIP	CT	ETP	GN	IPM	MEM	NET	PRL	TZP	TG	SXT
Güzel-Kurtoğlu ve ark. (2011)	52	90	-	-	91	91	-	-	88	5	-	86	70	71	-	90	82	16	67
Jaggive ark. (2012)	90.3	-	-	94.2	90.3	92.1	-	-	91.6	-	-	85.8	89.6	89.6	90.3	-	89.7	74.8	-
Gözütok ve ark. (2013)	59	-	-	-	95	-	-	-	92	0	-	54	91	91	-	-	97	11	-
Gülbudak ve ark. (2014)	85.3	-	-	-	97.3	89.3	-	-	97.3	-	-	66.7	96	94.6	-	96	96	-	89.3
Rezaee ve ark. (2014)	21	-	-	97	93	93	-	-	93	-	-	-	15	15	-	93	-	68	-
Korkmaz ve ark. (2015)	53.7	-	-	-	-	93.5	96	-	93.1	7.2	-	52.2	90.3	89.7	18	96.7	95.3	14.7	83.2
Şahin ve ark. (2016)	59	-	-	-	96	97	-	-	99	0	-	56	99	99	56	100	100	5	71
Gür-Vural ve Durupınar (2016)	62	-	-	-	100	100	-	-	99	0	-	62	100	100	-	100	99	-	73
Goudarzi ve ark. (2016)	81.6	-	-	-	57.5	50	93.3	-	91.6	0	-	85.8	93.3	65	40.8	-	75	-	73.3
Ren ve ark. (2016)	23	-	-	85	78	81	95	-	82	-	-	81	66	-	-	-	68	-	-
Şafak ve ark. (2016)	63	-	-	-	-	94.3	-	-	93.4	3.5	-	69	84	86.9	-	-	92.6	6.1	96.1
Xiao ve ark. (2016)	83	-	-	-	-	100	-	-	98	2	-	-	100	89	-	100	100	-	93
Chen ve ark. (2017)	42.18	-	-	-	65.01	68.98	-	-	74.94	0	-	65.75	58.95	59.45	-	-	65.33	8.53	71.28
Hasan ve Shamsuzzaman, (2017)	63.63	90.90	-	72.72	-	90.90	81.81	-	72.72	0	-	72.72	18.18	-	-	36.4	-	-	-
Sarhaddi ve ark.(2017)	90.7	-	-	-	96.3	100	-	-	98.1	-	-	50	100	-	-	-	100	-	96.3
Çelik ve ark. (2017)	77.4	-	96.2	100	97.9	97.9	100	-	97.4	1.46	69	74.4	96.7	98.6	100	98.1	-	100	66.5
<b>Bu çalışma</b>	<b>91.4</b>	<b>98.6</b>	<b>98.6</b>	<b>97.1</b>	<b>95.7</b>	<b>97.1</b>	<b>98.6</b>	<b>98.6</b>	<b>97.1</b>	<b>4.3</b>	<b>100</b>	<b>95.71</b>	<b>97.1</b>	<b>95.71</b>	<b>95.71</b>	<b>97.1</b>	<b>97.1</b>	<b>45.7</b>	<b>88.6</b>

-; bakılmadı, Amikasin: AK, Amoksisilin/Klavulanat(F): AMC, Ampisilin: AMP, Aztreonam: ATM, Sefepim: FEP, Seftazidim: CAZ, Seftriakson: CRO, Sefuroksim: CXM, Siprofloksasin: CIP, Kolistin: CT, Ertapenem: ETP, Gentamisin: GN, İmipenem: IPM, Meropenem: MEM, Netilmisin: NET, Piperasilin: PRL, Piperasilin/Tazobaktam: TZP, Tigesiklin: TG, Trimetoprim-Sulfametoksazol: SXT.



Çalışmamızda literatüre benzer şekilde izolatların %97.1'i ÇİD ve karbapenem dirençli bulunmuştur. Ülkemizde 2014 yılı ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı özet raporuna göre Türkiye geneli karbapenem dirençli *A.baumannii* oranı %91.55, kolistin dirençli *A.baumannii* oranı ise %5.55'tir. Aynı raporun 2015 verilerinde karbapenem dirençli *A.baumannii* oranı %68.39, kolistin dirençli *A.baumannii* oranı ise %4.43 iken 2016 yılı verilerinde karbapenem dirençli *A.baumannii* oranı %72.38, kolistin dirençli *A.baumannii* oranı ise %3.02'dir (Şencan, 2015; 2016; 2017b). Ülkemizde 2016 Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı Ve Antibiyotik Direnç raporunda ise bazı hastane enfeksiyon türlerine göre direnç paternleri belirlenmiş olup bu raporda imipenem ve meropenem direnci daha yüksek olarak bildirilmiştir. *A.baumannii*'nin etken olduğu HKP tanıları için imipenem direnci %97.39, meropenem direnci %97.14, hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonu tanıları için imipenem direnci %96.33, meropenem direnci %97.74, hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için imipenem direnci %94.34, meropenem direnci %93.60, hastane kökenli cerrahi alan enfeksiyonu tanıları için imipenem direnci %91.53, meropenem direnci %91.67 şeklinde bildirilmiştir (Şencan, 2017a). Son üç yılın Türkiye geneli karbapenem direnç oranlarının azalmakta olduğu görülsede enfeksiyonlar bazında değerlendirildiğinde yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Ülkemizde ve dünyada farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda kolistine karşı direnç oranları %0-5 arasında bulunmuştur (Yolbaş ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer olarak kolistine karşı direnç oranı % 4.3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hem karbapenemlerdeki hem de diğer antibiyotiklerdeki yüksek direnç oranı hastanemizdeki antibiyotik kullanım politikaları ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca izolatlarımızın büyük bir çoğunluğunun ÇİD (%97.1) ve karbapenem dirençli (%97.1) olması, çalışmaya alınan izolatların yoğun bakım ünitesinde ve kliniklerde tedavi gören ve hastane enfeksiyon tanısı konmuş hastalardan izole edilmiş olmasına bağlanabilir. Çünkü bu hastalar mekanik solunum cihazı desteği, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, girişimsel uygulamalar, geçirilmiş cerrahi ve eşlik eden ciddi hastalıklar gibi ÇİD *A. baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri taşımaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics) 2017 yılında yayınladığı yeni antibiyotiklerin araştırılması, keşfedilmesi ve geliştirilmesine

rehberlik etmek için antibiyotiğe dirençli bakterilerin küresel öncelikli listesinde 1. sırada karbapenem dirençli *A.baumannii* yer almıştır (WHO, 2017). Çalışmamızdaki yüksek direnç oranları Dünya Sağlık Örgütü'nün bu kararını destekleyen bir veri olarak değerlendirilmiştir.

Hastane kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonlarındaki en önemli sorun, mevcut tüm antibiyotiklere dirençli suşların bulunması ve direnç oranlarının artış eğilimi göstermesidir (Gülbudak ve ark., 2014). Lokal bölgelerde, duyarlılık testleri sonucu elde edilen ÇİD suşların genotiplendirme yöntemleri ile klon karşılaştırması yapılmaz ise, epidemiyolojik olarak baskın aynı tip ÇİD suşların, direnç seviyesini artırma eğilimi gösterdiği belirtilmektedir (Seifert ve ark., 2006). Moleküler tiplendirme metodları epidemik kökenlerin yayılım kaynağını saptamada önemli araçlardır. Çeşitli moleküler tiplendirme metotları olmasına rağmen bunlar arasında rep-PCR kullanım kolaylığı, yüksek veri seçeneği ve PFGE ile kıyaslanabilir ayırım gücü ile ön plana çıkmaktadır (Saeed ve ark., 2006).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Şikago şehrinde ve İndiana eyaletinin kuzeybatı bölgesindeki 8 merkezden elde edilen, 100 *A.baumannii* suşunun (42 izolat yüksek karbapenem direncine sahip; 8 suş çevre örneklerinden izole edilmiş) PFGE ile tiplendirilmesi sonucunda %97'sinin aynı klona ait monoklonal, tek suş salgınına neden olduğu gösterilmiştir ve *Acinetobacter*'lerin geniş coğrafik dağılım gösteren salgınlara neden olabileceği bildirilmiştir (Lolans ve ark., 2006).

Bou ve arkadaşları tarafından hastane salgınlara neden olan imipenem ve meropenem dirençli *A. baumannii* türlerinin tanımlanmasıyla ilgili bir araştırmada; PCR temelli DNA tiplendirme yöntemleri (rep-PCR, arbitrary primed PCR) referans teknik olan PFGE ile karşılaştırılmıştır. İmipenem ve meropenem dirençli ve duyarlı *A. baumannii* türlerine ait bant profilleri karşılaştırıldığında rep-PCR'ın arbitrary primed PCR'dan daha fazla ayırt edici olduğu ve PFGE tekniği gibi yüksek performans gösterdiği bulunmuştur (Bou ve ark., 2000). Fontana ve arkadaşları İtalya'dan bildirdikleri çalışmada, 11 aylık dönemde, yoğun bakım ünitesinde yatan 13 hastadan elde ettikleri 56 *A.baumannii* suşunu ve çevre örneklerinden izole ettikleri 15 *A.baumannii* suşunu rep-PCR diversilab sistemi ile %97 ve üzeri benzerlik oranında altı klon olarak tanımlamışlardır. Klonal ilişki, elde edilen izolatların ilk izolasyonu başka bir hastaneden yoğun bakıma transfer edilen bir hastadan olduğunu ve çapraz bulaşla patojenin yayıldığını göstermiştir. Ayrıca, araştırmacılar, aynı izolatları f-AFLP yöntemi ile tiplendirdiklerinde de benzer sonuçların

elde edildiğini bildirmişlerdir (Fontana ve ark., 2008). Hollanda'dan bildirilen bir çalışmada 26 *Acinetobacter* suşu rep-PCR diversilab sistemi ve PFGE yöntemi ile tiplendirilmiş. Elde edilen sonuçlarda 2 izolattan oluşan 5 PFGE paterni diversilab ile doğru tiplendirilmiş, 3 izolat PFGE ile farklı patern oluştururken diversilab sistemi ile ayırt edilemez bant paterni oluşturmuş; yine 2 suş benzer şekilde diversilab sistemi ile aynı bant paternine sahipken PFGE ile farklı tiplendirilmiştir. Diğer izolatlar her iki yöntemde de uyumlu olarak farklı klonlar olarak tiplendirilmiştir. Çalışmaya göre diversilab sistemi ve PFGE yönteminin *Acinetobacter* salgınlarının araştırmasında uyumlu sonuç verdiği ve diversilab sisteminin salgın tespitinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Fluit ve ark., 2010). Grisold ve arkadaşlarının Avusturya'dan bildirdikleri çalışmada, 31 *A.baumannii* suşu rep-PCR diversilab sistemi ve PFGE yöntemi ile tiplendirilmiş, elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında iki yöntemin birbiri ile %100 uyumlu sonuç verdiği belirtilmiştir. İki farklı cerrahi yoğun bakım ünitesinden elde edilen 11 ÇİD *A. baumannii* suşunun %97 ve üzeri ayırt edilemez benzerlik oranı ile salgına neden olduğu ve bu suşun 8 ay boyunca izole edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca, 6 suştan ve 2 suştan oluşan salgın klonlarının belirlendiği ve diğer suşların bağımsız klonlar oluşturduğu tespit edilmiştir (Grisold ve ark., 2010). Carretto ve arkadaşları, İtalya'nın farklı bölgelerinde yer alan 7 hastaneden dört haftalık bir dönemde izole edilen 21 *A.baumannii* izolatının diversilab sistemi kullanarak epidemiyolojik analizini yapmışlardır. Aynı izolatlarda ribotiplendirme yaparak bu iki yöntemi kıyaslamışlardır. DiversiLab yöntemi ile 8 küme oluşurken ribotiplendirme ile 6 küme oluşmuş. Fazla sayıda izolatın çalışılıp kısa süre içinde sonuç alınması gereken durumlarda diversilab sisteminin oldukça uygun olduğunu bu çalışma ile rapor etmişlerdir. Rep-PCR'in maliyetinin yüksek olduğu, buna karşın kolay ve hızlı bir metot olduğu vurgulanmıştır (Carretto ve ark., 2008). Yan ve arkadaşları 2010 yılındaki çalışmalarında, Çin'deki üç askeri hastaneden izole edilen 49 ÇİD *A.baumannii*'yi diversilab sistemi kullanarak genotiplendirme yapmışlardır. Çalışma sonunda her biri üçten fazla izolat içeren ve >%95 benzerliğe sahip 5 adet klon (A-E) tanımlamışlardır. Klon A 27 izolat, klon B 8, klon C 4, klon D 3 ve klon E 3 izolattan oluşurken, kalan 4 izolatın her biri farklı bir paterne sahip bulunmuştur. Toplamda 9 farklı patern oluşmuştur. DiversiLab sisteminin hızlı sonuç vermesinin bir avantaj olduğu vurgulanırken, maliyetinin yüksek olması bir dezavantaj olarak rapor edilmiştir (Yan ve ark., 2010). Kılınç'ın yaptığı çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi anestezi ve reanimasyon yoğun bakım, nöroloji yoğun bakım, koroner yoğun bakım ve cerrahi servis hastalarında izole edilen, 48 adet ÇİD *A.baumannii* izolatının PFGE ve rep-PCR diversilab yöntemleri ile

moleküler benzerliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonunda, 2009 yılına ait 19 izolat, PFGE yöntemi ile 6 farklı patern oluşturmuştur (P-A 7, P-B 2, P-C 2, P-D 6, P-E ve P-F 1'er izolat). Aynı izolatların rep-PCR diversilab sistemi ile yapılan moleküler çalışmasında 7 farklı patern oluşmuştur (P14 6, P4 4, P12 4, P15 2 izolat ve P2, P3 ve P11 1'er izolat). 2010 yılına ait 29 izolat, PFGE yöntemi ile 4 farklı patern oluşturmuştur (P-A 18, P-B 8, P-C 2 ve P-D 1 izolat). 2010 yılı izolatlarının rep-PCR Diversilab sistemi ile yapılan analizinde ise 13 farklı patern oluşmuştur. İzolatların 21 tanesi 5 paterne ait bulunmuş ve kalan 8 izolatın her biri farklı patern oluşturmuştur (P1 8, P2 6, P3 2, P4 3, P5 2 izolat ve P6-P13 arası 1'er izolat). PFGE yöntemine göre daha kısa sürede sonuç veren rep-PCR diversilab sistemi, patern kümelenmelerine göre daha fazla sayıda patern oluşumuna neden olmuştur (Kılınç, 2011). Bizde çalışmamızda hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen 70 *A.baumannii* izolatının konal ilişkilerini bu alanda altın standart kabul edilen PFGE ve f-AFLP tiplendirme yöntemleri ile karşılaştırılabilir sonuç verdiği gösterilen hızlı ve kolay uygulanabilirliği olan rep-PCR Diversilab® sistemini kullanarak (bioMérieux, Fransa) araştırdık.

Elmas-Dal'ın Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde, Nisan 2011– Mart 2012 tarihleri arasında, erişkin YBÜ'de yatan hastalardan izole edilen 96 *A. baumannii* izolatını dahil ettiği çalışmasında, izolatların 83'ü 24 farklı küme içerisinde yer almıştır. Bu veriye göre izolatların kümeleşme oranı %86 olarak bulunmuştur. En büyük küme; 24 izolatın yer aldığı P5 ile kodlanan kümedir. Bunu sırasıyla; P6 (13 izolat), P17 (13 izolat), P8 (12 izolat), P4 (7 izolat), P1 (3 izolat), P2 (2 izolat), P9 (2 izolat), P13 (2 izolat) P19 (2 izolat) kümeleri takip etmiştir. En fazla izolat sayısına sahip klonun hastanede yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü tespit edilmiştir. Bu veri ile özellikle ÇİD *A. baumannii* salgın klonlarının önlem alınmadığı durumda hastane ortamında uzun yıllar kalabileceği ve hastadan hastaya taşınabileceği ortaya konulmuştur (Elmas-Dal, 2013). Ergin ve arkadaşları 2004-2010 yılları arasında kan kültürlerinden izole ettikleri *A.baumannii* izolatlarını rep-PCR ile değerlendirdikleri bir çalışmada, 100 izolatın 62'sinin 13 paterne ayrıldığını ve büyük çoğunluğunun patern 1'de bulunduğunu saptamışlardır (Ergin ve ark., 2013). Rezaee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 75 *A. baumannii* izolatını incelemiştir. Bu çalışmada dirençli *A. baumannii* izolatlarının reP-PCR'ı baskın genotiplerin üç klona ayrıldıklarını göstermiştir (Rezaee ve ark., 2014). Gülbudak ve arkadaşlarının çalışmalarına 75 *Acinetobacter* izolatı dahil edilmiştir. Rep-PCR ile yapılan klonal ilişki analizi sonucunda iki ana klon [A (7 alt tip), B (3 alt tip)] olmak üzere toplam

sekiz (A-H) farklı klon tespit edilmiş; A klonunun baskın tip olduğu belirlenmiştir. Yetmiş beş *Acinetobacter* izolatının %72 (n= 54)'sinin A klonuna ait olduğu tespit edilmiş; B klonuna ait 13 izolat, C ve D klonlarında ikişer izolat, diğer klonlarda (E, F, G, H) ise birer izolat saptanmıştır. A klonu, reanimasyon yoğun bakım ünitesi örneklerinin %71 (20/28)'inden, cerrahi servislerinden gönderilen örneklerin %70 (7/10)'inden ve dahiliye yoğun bakım ünitesi örneklerinin tamamından (6/6) izole edilmiştir. İlk ve son izolatın izolasyon tarihleri arasında sekiz aylık süre olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada *Acinetobacter* izolatlarının direnç oranlarında artış izlenmiş ve bu artışın aynı klona ait izolatların yayılımı ile paralel olduğu ortaya konmuştur. A klonuna ait izolatların yoğun bakım ünitelerinde ve diğer servislerde hakim olduğu görülmüştür. *Acinetobacter* izolatlarının servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu yayıldığı düşünülmüştür. Çalışmada kullanılan rep-PCR yönteminin epidemiyolojik çalışmalarda ve enfeksiyon kontrolünde kullanılabilecek kolay uygulanabilen, hızlı ve başarılı bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır (Gülbudak ve ark., 2014). Pasanen ve arkadaşları çalışmalarında 55 *Acinetobacter* izolatını, klonalitetlerini analiz etmek için rep-PCR diversilab ile değerlendirmişler ve iki büyük klon tespit etmişlerdir. Bu klonlardaki izolatlar çoğunlukla ciddi yanık tedavisi gören ya da yoğun bakım ünitesinde bulunan hastalardan oluşmuştur (Pasanen ve ark., 2014).

Sarı ve arkadaşlarının çalışmalarına, Şubat-Mart 2012 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde (n= 42) ve diğer servislerde (n= 20) yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 62 ÇİD *A.baumannii* izolatı dahil edilmiştir. Rep-PCR ile izolatlar arasındaki klonal ilişki incelendiğinde; %95'in üzerinde benzerlik gösteren 48 izolatın (%77.4) bir büyük kümeyi (Küme A) oluşturduğu izlenmiş, geri kalan 14 izolatın içinde de %95'in üzerinde benzerliğe sahip herbiri ikişer izolat içeren 3 küçük küme daha oluşmuştur (Küme B, C, D). Küme A'da bulunan izolatların çoğu (%58.3) cerrahi yoğun bakım (CYB) ünitesinde yatan hastalardan elde edilmiş; bu kümeye ait ilk izolatın da yine aynı üniteye yatan bir hastadan izole edildiği dikkati çekmiştir. Bu durum, salgının muhtemelen CYB servisinden kaynaklandığını ve Küme A'da bulunan izolatların hasta/tıbbi cihaz/eşya transferi ile diğer servislere yayıldığını düşündürmüştür. Sonuç olarak çalışmalarında hastane kökenli ÇİD *A.baumannii* izolatlarının rep-PCR analizleri ile aynı hastadan kaynaklanan, kısa süre önce birbirinden ayrılmış, çok yakın ilişkili izolatlar olduklarını ortaya koymuşlar ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması gerektiğini vurgulamışlardır (Sarı ve ark., 2015).

Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında Ankara'da dört farklı hastaneden 99 *A.baumannii* izolatu çalışmaya alınmıştır. *A. baumannii* izolatlarının dört patern oluşturduğu görülmüştür. İlk 3 paternin bir grup oluşturduğu ve dördüncü paternden farklı olduğu tespit edilmiştir. Birinci patern (P1)'de 14 izolat, ikinci patern (P2)'de 37 izolat, üçüncü patern (P3)'de 36 izolat, dördüncü patern (P4)'de ise 12 izolat vardır. İlk üç paternin oluşturduğu grup ile dördüncü paternin farklı oldukları ve aralarında üçten fazla bant farklılığının olduğunu, ilk üç paternin ise aralarındaki bir bant farklılığı ile benzer olduklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca, her dört paternin kendi içinde bant farkı göstermeksizin aynı olduklarını, her dört paternde de farklı hastanelerden izolatların bulunduğunu saptamışlardır. Böylece her dört hastaneye muhtemelen hasta transferleriyle aynı *A. baumannii* izolatlarının yayılmış olduğunu göstermişlerdir (Şahin ve ark., 2016).

Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında 44 *A. baumannii* izolatu arasındaki klonal ilişki rep-PCR yöntemi kullanılarak araştırılmış ve 7 farklı klon saptanmıştır. Klonlar A-G olarak adlandırılmıştır. En fazla izolat C (n = 14; % 31.8) ve D (n = 12; % 27.3) klonlarında saptanmıştır. A, B, C ve D klonlarındaki izolatlar yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir (Joshi ve ark., 2017). Shoja ve arkadaşlarının çalışmasında rep-PCR yöntemi kullanılarak 40 *A. baumannii* izolatu arasındaki klonal ilişki araştırılmış ve 4 farklı klon bulunmuştur. A klonunda izolatların %12.5'i (5/40), B ve C klonlarında % 32.5'i (13/40) D klonunda ise %22.5'i (9/40) yer almıştır. B ve C klonundaki izolatların yanık hastalarındaki enfeksiyonlara en fazla yol açan ve servisler arası en çok yayılan epidemik izolatlar olduğu belirlenmiştir (Shoja ve ark., 2017). Sarhaddi ve arkadaşlarının çalışmasında rep-PCR yöntemi kullanılarak 54 *A. baumannii* izolatu arasındaki klonal ilişki araştırılmış ve % 85'lik bir benzerlik seviyesinde tanımlanan iki veya daha fazla izolattan oluşan 4 farklı klon elde edilmiştir. İzolatların çoğu 1. klonda yer almıştır (31/54) (Sarhaddi ve ark., 2017).

Çalışmamızda biri ana klon olmak üzere toplam 10 farklı klon elde ettik. İzolatlar arasındaki benzerlik oranı %95.8 olarak tespit edildi (Şekil 4.1 ve 4.2). İlk altı klon kendi aralarında ayırt edilemeyecek kadar benzer veya benzerdir, tek kalan klonlar (7,8,9,10) ise farklıdır. DiversLab sisteminde hastane enfeksiyonlarında ve salgınlarda ayırt edilemeyecek kadar benzer ve benzer izolatlar etken kabul edilir. Çalışmamızda örnekler ve çıkan sonuç ilişkisine göre hastanemizde 2016 yılı içerisinde *A. baumannii* suşu için salgın yaşanmış olduğu tespit edilmiştir. Bakteri izolatları arasındaki klonal ilişkiyi göstermeye yönelik yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalarda farklı sayılarda klonlar

elde edilsede genellikle dört ve üzeri sayıda klon saptanmaktadır. Çalışmamızda 10 klon saptamamız birçok çalışmanın sonucu ile benzer olarak değerlendirilmiştir (Elmas-Dal, 2013; Gülbudak ve ark., 2014; Şahin ve ark., 2016; Sarhaddi ve ark., 2017).

Çalışmamızda 1.klon en fazla izolat sayısını içermesi (48/70) ve hastanemizde 18 ay süresince etkinliğini sürdürmesi nedeniyle baskın klon olarak kabul edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, *A.baumannii*'ye bağlı salgınlarda genellikle bir baskın klonun epidemiyolojik olarak egemen olduğu bildirilmektedir (Lolans ve ark., 2006; Fontana ve ark., 2008; Adams-Haduch ve ark., 2008; Andriamanantena ve ark., 2010; Çiçek ve ark., 2013; Sarı ve ark., 2015). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da bir baskın klon belirlenmiştir. Çalışmamızdaki izolatların %97.1'i ÇİD olduğu için klonlar antibiyotik direnci açısından değerlendirilmemiştir.

İzolat sayımızın az olması, çevre ve personel örneklerinin olmaması çalışmamızın sınırlılıkları olsada, baskın klon olan 1.klondaki izolatların 18 ay boyunca hastanemizdeki 9 ayrı yoğun bakım ve 8 ayrı klinikten ve farklı klinik örneklerden izole edilmesi, bu izolatlarla dokuz ayrı hastane enfeksiyon tanısı konulması, çalışmadaki tüm izolatların kendi aralarında benzer, aynı klonlarda da hem benzer hem de ayırt edilemeyecek kadar benzer olmaları hastanemizdeki enfeksiyon kontrol uygulamalarında önemli aksaklıklar olduğu, servisler arası hasta transferi ve çapraz bulaş ile aynı izolatın tüm hastanede etkinliğini sürdürdüğü kanaatini oluşturmuştur.

Wendt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *Acinetobacter* izolatlarının kuru ortamlarda varlığını dört aydan daha uzun süre bile koruyabildiklerini göstermişlerdir (Wendt ve ark., 1997). Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada salgın klonunda yer alan *A.baumannii* izolatlarının hastanede 9-24 ay kalabileceği gösterilmiştir (Çalışkan ve ark., 2008). Çin'den bildirilen bir çalışmada, bir klonun 6 yıl boyunca izole edildiği ve aynı klonun üç farklı şehirdeki hastanelere yayıldığı tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2007). Grisold ve arkadaşlarının çalışmasında baskın klondaki izolatların 8 ay boyunca hastaneden izole edildiği gösterilmiştir (Grisold ve ark., 2010). Elmas-Dal'ın çalışmasında en fazla izolat sayısına sahip klonun hastanede yaklaşık 14 ay varlığını sürdürdüğü tespit edilmiştir (Elmas-Dal, 2013). Bizim çalışmamızda baskın klonda (1.klon) yer alan izolatların 18 ay boyunca, baskın klondan sonra en fazla izolat içeren 4. klondaki izolatların ise 13 ay boyunca izole edilmeleri literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar ile özellikle ÇİD *A.baumannii* salgın klonlarının, önlem alınmadığı durumda

hastane ortamında uzun yıllar kalabileceği, endemik klonlar oluşturabileceği ve hastadan hastaya taşınabileceği ortaya konulmuştur.

Birçok ülkede hastane kökenli ÇİD *A.baumannii* suşlarının birkaç uluslararası klon tarafından temsil edildiği gösterilmiştir (Dijkshoorn ve ark., 1996; Nemeç ve ark., 2004). *A. baumannii* moleküler epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda, uluslararası klon 1-8 (“internationla clone”, IC 1-8) olarak adlandırılan 8 klon tanımlanmıştır. IC 1, IC 2 ve IC 3, Avrupa klonu I, II ve III’ ü temsil etmektedir ve IC 2, en çok yayılım gösteren, çoklukla karbapenem direnci ile ilişkili olan klondur (Nemeç ve ark., 2008; Higgins ve ark., 2010). Çalışmamızın bir eksiği olarak, saptadığımız baskın klon ve diğer klonların bu uluslararası klonlar ile ilişkisinin belirlenememesi gösterilebilir. Bunun için ulusal ve uluslararası klonlar ile ilişkilendirilebilir olması nedeniyle belirlediğimiz klonlar MLST yöntemiyle araştırılabilir.

Çalışmamızda cihaz alımı yapmadan, sadece malzeme ve kit alımı yaptığımız ve farklı moleküler epidemiyolojik yöntemlerle karşılaştırma yapmadığımız için, çalışma amacımızda da yer almaması nedeni ile maliyet hakkında net bir bilgi vermemiz mümkün değildir. Ancak malzeme ve kit harcamalarına göre rep-PCR diversilab sisteminin maliyetinin yüksek olduğu kanısındayız.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışma ile hastanemizde çeşitli klinik ve örneklerden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının klonal dağılımını ve ilişkisini tespit ettik. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar *A.baumannii*'nin sıklıkla yoğun bakımlarda enfeksiyon etkeni olduğunu birkez daha vurgulamıştır. Çalışmamızın poliklonal sonuçlanması, enfeksiyon kaynağı olarak tek bir odak olmadığını, poliklonal kökenlerin saptandığı diğer çalışmalara benzer olarak hastaneler arası transfer, servisler arası transfer ve hastalar arası çapraz bulaş gibi birçok faktörün bulaşta sorumlu olduğunu düşündürmüştür. Hastanemizde ilk kez yapılan bu moleküler epidemiyolojik çalışma ile her ne kadar enfeksiyon kaynağına yönelik yapılmamış olmakla birlikte dirençli izolatların hastane ortamındaki dağılımının klonal ilişki göstermesi, aynı klonun hastane ortamında uzun süre kalması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini bir kez daha göstermiş olup hastanemizdeki enfeksiyon kontrol uygulamalarının ve antibiyotik kullanım politikalarının yeniden gözden geçirilerek eğitim ve denetim programlarının artırılması gerekliliği ortaya konulmuştur.

Rep-PCR Diversilab yönteminin, uygulama kolaylığı, zaman tasarrufu ve verilerin veritabanı oluşturularak sonraki çalışmalarla karşılaştırma imkanı sunması gibi özellikleri ile rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında hızlı moleküler epidemiyolojik yöntem olarak kullanılabilmesi ancak maliyet açısından dezavantajlı olduğu kanısına varılmıştır. Maliyetinin fazla olması nedeniyle rutin uygulamalarda kullanımı kısıtlansabile salgın durumunda uygulanmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Hastanemizde daha sonra yapılacak çalışmalar ile *A. baumannii* izolatlarının direnç profili ve klonlarının dağılımı izlenmeli ve önceki klonlar ile karşılaştırarak endemik klonların oluşması engellenmelidir.

## KAYNAKLAR

- Adams-Haduch, J.M., Paterson, D.L., Sidjabat, H.E., Pasculle, A.W., Potoski, B.A., Muto C.A., et al., 2008. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52(11):3837-43.
- Allen, D.M., Hartman, B.J., 2000. *Acinetobacter* species. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Editörler: Mandel, G.L., Bennet, J.E., Dolin, R.). Churchill Livingstone, 5 th ed., Philadelphia, USA. s. 2339-2342.
- Almasaudi, S.B., 2016. *Acinetobacter spp.* As nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi. J. Biol. Sci.*, 25:586-96.
- Andrei, A., Zervos, M.J., 2006. The application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 130:662-668.
- Andriamanantena, T.S., Ratsima, E., Rakotonirina, H.C., Randrianirina, F., Ramparany, L., Carod, J.F., et al., 2010. Dissemination of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospitals of Antananarivo Madagascar. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 9:17.
- Anstey, N.M., Currie, B.J., Hassell, M., Palmer, D., Dwyer, B., Seifert, H., 2002. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J. Clin. Microbiol.*, 40(2):685-6.
- Aşık, G., 2011. *Acinetobacter baumannii* Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar. *Mikrobiyol. Bul.*, 45(2):371-380.
- Babay, A.H., Kambal, M.A., Al-Anazy, R.A., Saidu, B.A., Aziz, S., 2003. *Acinetobacter* bloodstream infection in a teaching hospital - Riyadh, Saudi Arabia. *Kuwait Med. J.*, 35:196-201.
- Bachmeyer, C., Landgraf, N., Cordier, F., Lemaitre, P., Blum, L., 1995. *Acinetobacter baumannii* folliculitis bacteria. Manual of Clinical Microbiology (Editör: Murray, R.P.): ASM press, 6th ed, Washington, Chapter 41:520-532.
- Bachmeyer, C., Landgraf, N., Cordier, F., Lemaitre, P., Blum, L., 2005. *Acinetobacter baumannii* folliculitis in a patient with AIDS. *Clin. Exp. Dermatol.*, 30:256-8.
- Bae, S., Kim, M. C., Park, S. J., Kim, H. S., Sung, H., Kim, M. N., et al., 2016. In vitro synergistic activity of antimicrobial agents in combination against clinical isolates of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 60:6774-6779.
- Bahar, İ.H., Esen, N., 2008. *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (Editörler: Topçu, A.W., Söyletir, G., Doğanay, M.). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye. s:2195-2201.

- Balcı, M., Bitirgen, M., Kandemir, B., Türk Arıbaş, E., Erayman, İ., 2010. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Dergisi*, 24:28-33.
- Bartual, S.G., Seifert, H., Hippler, C., Luzon, M.A., Wisplinghoff, H., Rodríguez-Valera, F., 2005. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.*, 43(9):4382-4390.
- Baumann, P., Doudoroff, M., Stanier, R.Y., 1968. A study of the *Moraxella* group II. Oxidative-negative Species (Genus *Acinetobacter*). *J. Bacteriol.*, 95(5):1520-1541.
- Bayram, Y., Gültepe, B., Bektaş, A., Parlak, M., Güdücüoğlu, H., 2013. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. *Klinik Dergisi*, 26(2):49-53.
- Bergogne-Bérézin, E., Friedman, H., Bendinelli, M., 2008. *Acinetobacter* Biology and Pathogenesis. Springer, New York, USA. s.40-200.
- Bergogne-Berezin, E., Towner, K.J., 1996. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. *Clin. Microbiol. Rev.*, 148-165.
- Bernards, A. T., Dijkshoorn, Van der Toorn, J., Bochner B.R., Van Boven C.P., 1995. Phenotypic characterisation of *Acinetobacter* strains of 13DNA-DNA hybridisation groups by means of the biolog system. *J. Med. Microbiol.*, 42:113-119.
- Bernards, A. T., Van der Toorn, J., Van Boven, C.P., Dijkshoorn, L., 1996. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 15:303-308.
- Binici, İ., 2017. *Acinetobacter Baumannii*'e Bağlı Gelişen Beyin Apsesi Olgusu. *Harran univ. tıp fak. Derg.*, 14(1):81-86.
- BioMerieux, 2010. Diversilab strain typing analysis guide for software version 3.4, BioMerieux, France, 2010.
- Boral, B., 2015. İnvaziv enfeksiyonlardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarındaki direnç genlerinin kliniğe yansması ve izolatlar arasındaki klonal yaygınlığın araştırılması. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara.89s.
- Bou, G., Cervero, G., Dominguez, M.A., Quereda, C., Martinez-Beltran, J., 2000. PCR based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis charecterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem and meropenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 6:635-43.
- Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., et al., 2009. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 48:1-12.

- Bouvet, P. J., Grimont, P.A., 1986. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov., and emended description of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 36:228-240.
- Bouvet, P.J., Jeanjean, S., 1989. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. *Res. Microbiol.*, 140:291-299.
- Braun, G., 2008. Virulence mechanisms of *acinetobacter*. *Acinetobacter Biology and Pathogenesis* (Editörler: Bergogne –Bérézin, E., Friedman, H., Bendinelli, M.) Springer, New York, USA. s.145-146.
- Camp, C., Tatum, O.L., 2010. A Review of *Acinetobacter baumannii* as a Highly Successful Pathogen in Times of War. *Laboratory Medicine*, 41(11):649-657.
- Carr, E.L., Kampfer, P., Patel, B.K., Gurtler, V., Seviour, R.J., 2003. Seven novel species of *Acinetobacter* isolated from activated sludge. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 53(4):953-963.
- Carretto, E., Barbarini, D., Farina, C., Grossini, A., Nicoletti, P., Manso, E., 2008. Use of the DiversiLab semiautomated repetitive sequence based polymerase chain reaction for epidemiologic analysis on *Acinetobacter baumannii* isolates in different Italian hospitals. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 60:1-7.
- CDC, 2013. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for ventilator-associated events. <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/vae/index.html> (Erişim tarihi: 26.05.2016).
- Cesur, S., Altın, N., Yapar Toros, G., Kalan, M., Ayvalık, F., Koldaş, K., Şencan, İ., 2011. Beyin Cerrahisi Sonrası Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye Bağlı Nozokomiyal Menenjit Gelişen Olguda İntratekal Netilmisin Tedavisi. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 41(4):168-171.
- Ceylan, B., Arslan, F., Sipahi, O.R., Sunbul, M., Ormen, B., Hakyemez, İ.N., ve ark., 2017. Variables determining mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* meningitis/ventriculitis treated with intrathecal colistin. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 153:43-49.
- Chang, H. C., Wei, Y.F., Dijkshoorn, L., Vaneechoutte M., Tang, C.T., and Chang, T.C., 2005. 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.*, 43:1632-1639.
- Chang, K. C., Lin, M. F., Lin, N. T., Wu, W. J., Kuo, H. Y., Lin, T. Y., et al., 2012. Clonal spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in eastern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 45:37-42.
- Chau, S.L., Chu, Y.W., Elizabeth, T.S., 2004. Houang Novel Resistance-Nodulation-Cell Division Efflux System AdeDE in *Acinetobacter* Genomic DNA Group 3. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 48:4054-4055.

- Chen, L.K., Kuo, S.C., Chang, K.C., Cheng, C.C., Yu, P.Y., Chang, C.H., ve ark., 2017. Clinical Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* Strains with Higher Susceptibility to Environmental Phages than Antibiotic-sensitive Strains. *Sci. Rep.*, 7:6319.
- Chim, H., Tan, B.H., Song, C., 2007. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns*, 33(8):1008-14.
- Choi, C.H., Lee, E.Y., Lee, Y.C., Park, T.I., Kim, H.J., Hyun, S.H., et al., 2005. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol.*, 7(8):1127-1138.
- Chuang, Y.C., Wang, J.T., Chen, M.L., Chen, Y.C., 2010. Comparison of an automated repetitive sequence-based PCR microbial typing system with pulsed-field gel electrophoresis for molecular typing of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. Clin. Microbiol.*, 48(8):2897-2901.
- Cisneros, J.M, Rodriguez-Bano, J., 2002. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin. Microbiol. Infect.*, 8(11):687-93.
- Coelho, J.M., Turton, J.F., Kaufmann, M.E., Glover, J., Woodford, N., Warner, M., et al., 2006. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J. Clin. Microbiol.*, 44(10):3623-7.
- Corbella, X., Montero, A., Pujol, M., Dominguez, M.A., Ayats, J., Argerich, M.J., et al., 2000. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *A.baumannii*. *J. Clin. Microbiol.*, 38(11): 4086-95.
- Corbella, X., Pujol, M., Ayast, J., Sendra M., Ardanuy, C., Dominguez M.A., et al., 1996. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multi resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 23:329-34.
- Cordoba, J., Coronado-Alvarez, N. M., Parra, D., Parra-Ruiz, J., 2015. In vitro activities of novel antimicrobial combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 59:7316-7319.
- Çalışkan, A., 2008. *Acinetobacter*'lerde Direnç ve Klonal İlişkinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya. 82s.
- Çelik, N., Çelik, O., Aslan, H., Savaş, G., İba-Yılmaz, S., 2017. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tespit Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. *Sakarya Tıp Dergisi*, (4):229-234.
- Çiçek, A.C., Karagöz, A., Köksal, E., Ertürk, A., Özgümüş, O.B., Şentürk Köksal, Z., et al., 2013. A single clone *Acinetobacter baumannii* outbreak in a state hospital in Turkey. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 66(3):245-8.

- Çiftçi, İ.H., Aşık, G., Karakeçe E., Öksüz L., Yağcı S., Sesli-Çetin E., et al., 2013. Distribution of bla<sub>OXA</sub> genes in *Acinetobacter baumannii* strains: a multicenter study. *Mikrobiyol. Bul.*, 47(4):592-602.
- D'Agata, E.M.C., Thayer, V., Schaffner, W., 2000. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: The importance of cross-transmission. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 21:588-591.
- Dal, T., Dal, M.S., Ağır, İ., 2012. *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 19 (3):137-148.
- Damier-Piolle, L., Magnet, S., Bremont, S., Lambert, T., Courvalin, P., 2008. AdeIJK, a resistance nodulation cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 52:557-562.
- Demirdal, T., 2010. *Acinetobacter* İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç. *FLORA*, 15(4):137-146.
- Dijkshoorn, L., Aucken, H., Gerner-Smidt, P., Janssen, P., Kaufmann, M.E., Garaizar, J., et al., 1996. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J. Clin. Microbiol.*, 34:1519-25.
- Dijkshoorn, L., Van Harselaar, B., Tjernberg, I., Bouvet, P.J., Vaneechoutte, M., 1998. Evaluation of amplified ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Acinetobacter* genomic species. *Syst. Appl. Microbiol.*, 21:33-39.
- Dijkshoorn, L., Nemec, A., Seifert, H., 2007. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 5(12):939-951.
- Dizbay, M., Çağlar, Ö., Arman, D., 2008. Ventilatör ilişkili Pnömoni etkeni çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında sefoperazon-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonunun in-vitro sinerjistik etkisi. *ANKEM Dergisi*, 22(1):28-31.
- Dolzani, L., Tonin, E., Lagatolla, C., Prandin, L., Monti-Bragadin, C., 1995. Identification of *Acinetobacter* isolates in the *A. calcoaceticus*-*A. Baumannii* complex by restriction analysis of the 16S-23S rRNA intergenic spacer sequences. *J. Clin. Microbiol.*, 33:1108-1113.
- Doughari, H.J., Ndakidemi, P.A., Human, I.S., Benade, S., 2011. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes. Environ.*, (26)101-112.
- Durmaz, R., 2001. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul. s.242.
- Durmaz, R., 2005. Hastane enfeksiyonu salgınında moleküler biyolojik yöntemler. *Hastane enfeksiyonları Dergisi*, 9:196-202.
- Ecker, J.A., Massire, C., Hall, T.A., Ranken, R., Pennella, T.T., Agasino Ivy, C., et al, 2006. Identification of *Acinetobacter* species and genotyping of *Acinetobacter*

- baumannii* by multilocus PCR and massspectrometry. *J. Clin. Microbiol.*, 44: 2921-32.
- Ehrenstein, B., Bernards, A.T., Dijkshoorn, L., Gerner-Smidt, P., Towner, K.J., Bouvet, P.J.M., et al., 1996. *Acinetobacter* species identification by using tRNA spacer fingerprinting. *J. Clin. Microbiol.*, 34:2414-2420.
- Elmas-Dal, Ş., 2013. Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Nozokomiyal Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter* Enfeksiyonlarındaki Risk Faktörlerinin Belirlenmesi Ve İzolatların Genotiplendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi. Malatya. 82s.
- Erben, N., Kiremitçi, A., Özgüneş, İ., 2006. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 28(3):135-46.
- Ergin, A., Hascelik, G., Eser, O.K., 2013. 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.*, 45(1):26-31.
- Ergüt-Sezer, B., Doğan, M., Aldağ, M.E., Tülük, G., 2017. Kolistin Dirençli *Acinetobacter baumannii* Tedavisinde Sıra Dışı Bir Antibiyotik Kombinasyon Tedavisi: Trimetoprim-Sülfametoksazol Ve Kolistin Kombinasyonu. *ANKEM Dergisi*, 31(1):32-39.
- Fan, B., Guan, J., Wang, X., Cong, Y., 2016. Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a murine thigh infection model. *PLoS ONE*, 11:0157757.
- Fishbain, J., Peleg, A.Y., 2010. Treatment of *acinetobacter* infections. *Clin. Infect. Dis.*, 51:79-84.
- Fluit, A.C., Terlingen, A.M., Andriessen, L., Ikawaty R., Van Mansfeld, R., Top, J., et al., 2010. Evaluation of the diversilab system for detection of hospital outbreaks of infections by different bacterial species. *J. Clin. Microbiol.*, 48(11):3979-3989.
- Fontana, C., Favaro, M., Minelli, S., Bossa, M.C., Testore, G.P., Leonardiset, F., Et al., 2008. *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit: novel system to study clonal relationship among the isolates. *BMC Infect. Dis.*, 8:79.
- Forbes, B.A., Sahn, D.F., Weissfeld, A.S., 2002. *Acinetobacter, Chryseomonas, Flavimonas* and *Stenotrophomonas*. Diagnostic Microbiology-Bailey and Scott's. Mosby, 11 th ed. USA, 1275s.
- Fournier, P.E., Vallenet. D., Barbe, V., Audic, S., Ogata, H., Poirel, L., 2006. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Plos Genet. Jan.*, 2(1):7.

- García-Patiño, M.G., García-Contreras, R., and Licona-Limón, P., 2017. The Immune Response against *Acinetobacter baumannii*, an Emerging Pathogen in Nosocomial Infections. *Front. Immunol.*, 8:441.
- Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R., Ferrándiz-Millo'n, C., Dí'azMartí'n, A., Lo'pez-Sa'nchez, J.M., Gutie'rrez-Pizarraya, A., 2015. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, 1-9.
- Gaynes, R., Edwards, J.R., 2005. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin. Infect. Dis.*, 41:848-54.
- Gerner-Smidt, P., 1992. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J. Clin. Microbiol.*, 30:2680-2685.
- Gerner-Smidt, P., Tjernberg, I., Ursing, J., 1991. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J. Clin. Microbiol.*, 29:277-282.
- Goering, R.V., 2006. Pulsed Field Gel Electrophoresis. *Moleküler Mikrobiyoloji: Tanı Prensipleri ve Uygulamaları* (Çeviri Editörleri: Tekeli, A., Ustaçelebi, Ş.) Palme Yayıncılık, Ankara, Türkiye. s:185-196.
- Gonzalez-Villoria, A.M., Valverde-Garduno, V., 2016. *Antibiotic-Resistant Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *J. Pathog.*, 7318075. 10s.
- Goudarzi, H., Azad, M., Seyedjavadi, S.S., Azimi, H., Chirani, A.S., Omrani, V.F., Goudarzi, M., 2016. Characterization of integrons and associated gene cassettes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from intensive care unit in Tehran, Iran. *J. Acute. Dis.*, 5(5):386-392.
- Gökmen, T., Güran, M., Benk, G., Kızılyıldırım, S., Köksal, F., 2012. Yanık Ünitesinde Kısa-Dönem/Uzun-Dönem *Acinetobacter Baumannii* Salgını. *ANKEM Dergisi*, 26(3):120-125.
- Gözütok, F., Çelik, İ., Berk, E., Aydın, B., Güzel, D., 2013. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Dergisi*, 27(1):7-12.
- Griffith, M.E., Lazarus, D.R., Mann, P.B., Boger, J.A., Hospenthal, D.R., Murray, C.K., 2007. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 28(6):720-2.
- Grisold, A.J., Zarfel, G., Strenger, V., Feierl, G., Leitner, E., Masoud, L., Hoenigl, M., et al., 2010. Use of automated repetitive-sequence based PCR for rapid laboratory confirmation of nosocomial outbreaks. *J. Infect.*, 60(1):44-51.
- Gu, B., Tong, M., Zhao, W., Liu, G., Ning, M., Pan, S., et al. 2007. Prevalence and characterization of class I integrons among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates from patients in Nanjing, China. *J. Clin. Microbiol.*, 45 (1):241-243.



- Gulati, S., Kapil, A., Das, B., Dwivedi, S.N., Mahapatra, A.K., 2000. Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ICU. *Neurol. India*, 49:134-137.
- Gülbudak, H., Aslan, G., Tezcan, S., Ersöz, G., Ülger, M., Otağ, F., ve ark., 2014. Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan *Acinetobacter baumannii* İzolatları Arasındaki Klonal İlişkinin Rep-PCR ile Araştırılması. *Mikrobiyol. Bul.*, 48(2):316-324.
- Gür, D., Gülay, Z., Arıkan Akan, Ö., Aktaş, Z., Kayacan Bal, Ç., Çakıcı, Ö., ve ark., 2008. Türkiye’de hastane izolatu Gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul.*, 42(4):537-44.
- Gür, D., Haşçelik, G., Aydın, N., Telli, M., Gültekin, M., Ogünç, D., et al. 2009. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J. Chemother.*, 21:383-9.
- Gür-Vural, D., Durupınar, B., 2016. Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Klinik İzolatlarında Sınıf D Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 46(4):181-188.
- Güzel-Kurtoğlu, M., Opuş, A., Kaya, M., Keşli, R., Güzelanat, A., Yüksekaya, Ş., 2011. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Klinik Örneklerden İzole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında Antibakteriyel Direnç (2008-2010). *ANKEM Dergisi*, 25(1):35-41.
- Hartzell, J.D., Kim, A.S., Kortepeter, M.G., Moran, K.A., 2007. *Acinetobacter pneumonia*: a review. *Medscape J. Med.*, 5;9(3):4.
- Hasan, M.J., Shamsuzzaman, S., 2017. Distribution of adeB and NDM-1 genes in multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from infected wound of patients admitted in a tertiary care hospital in Bangladesh. *Malaysian J. Pathol.*, 39(3):277-283.
- Healy, M., Huong, J., Bittner, T., Lising, M., Frye, S., Raza, S., et al., 2005. Microbial DNA typing by automated repetitive-sequence-based PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 43(1):199-207.
- Hidron, A.I., Edwards, J.R., Patel, J., Horan, T.C., Sievert, D.M., Pollock, D.A., Fridin, S.K., 2008. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with health care associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 29:996-1011.
- Higgins, P.G., Wisplinghoff, H., Krut, O., Seifert, H., 2007. A PCR based method to differentiate between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomic species 13TU. *Clin. Microbiol. Infect.*, 13:1199-201.
- Higgins, P., Dammhayn, C., Hackel, M., Seifert, H., 2010. Global spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 65:233-8.

- Higgins, P.G., Hujer, A.M., Hujer, M., Bonomo, R. A., Seifert, H., 2012. Interlaboratory reproducibility of Diversilab rep-PCR typing and clustering of *Acinetobacter baumannii* isolates. *J. Med. Microbiol.*, 61:137-141.
- Horan, T.C., Andru, M., Dudeck, M.A., 2008. CDC/NHSN Surveillance Definition of Health Care–Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. *Am. J. Infect. Control.*, 36(5):309-32.
- Horrevorts, A., Bergman K., Kollee L., Breuker I., Tjernberg I., Dijkshoorn L., 1995. Clinical and epidemiological investigations of *Acinetobacter* genomospecies 3 in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.*, 33:1567-1572.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., Sleator, R.D., 2012. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3):243-250.
- Iraz, M., Ceylan, A., Akkoyunlu, Y., 2012. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *ANKEM Dergisi*, 26(2):80-5.
- Islahi, S., Ahmad, F., Khare, V., Yaqoob, S., Shukla, P., Singh, Y., 2015. Incidence and risk factors associated with *Acinetobacter* species infection in hospitalised patients in a tertiary care hospital in North-India. *J. Commun. Dis.*, 46:10-12.
- İnan, A., Özgültekin, A., Akcay, S.S, Engin, D.O., Turan, G., Ceran, N., ve ark., 2012. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in Istanbul (2004-2010). *Jpn. J. Infect. Dis.*, 65(2):146-51.
- Jaggi, N., Sissodia, P., Sharma, L., 2012. *Acinetobacter baumannii* isolates in a tertiary care hospital: Antimicrobial resistance and clinical significance. *J. Microbiol. Infect. Dis.*, 2(2):57-63.
- Jain, R., Danziger, L.H., 2004. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann. Pharmacother.*, 38:1449-59.
- Janssen, P., Maquelin, K., Coopman, R., Tjernberg, I., Bouvet, P., Kersters, K., et al., 1997. Discrimination of *Acinetobacter* genomic species by AFLP fingerprinting. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 47:1179-1187.
- Jaruratanasirikul, S., Wongpoowarak, W., Wattanavijitkul, T., Sukarnjanaset, W., Samaeng, M., Nawakitranngsan, M., et al., 2016. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam in critically ill patients with severe sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 60:7236-7244.
- Jawad, A., Seifert, H., Snelling, A.M., Heritage, J., Hawkey, P.M., 1998. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 36(7):1938-41.
- Jazani, N., Babazadeh, H., Sohrabpour, M., Zartoshti, M., Ghasemi-Rad, M., 2010. The Prevalence of Extended Spectrum Beta-lactamases In *Acinetobacter baumannii* Isolates From Burn Wounds In Iran. *Internet J. Microbiol.*, 9(2):1-6.

- Joly-Guillou M.L., 2005. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 11(11):868-73.
- Joshi, P.R., Acharya, M., Kakshapati, T., Leungtongkam, U., Thummeepak, R., Sittisak, S., 2017. Co-existence of *bla*<sub>OXA-23</sub> and *bla*<sub>NDM-1</sub> genes of *Acinetobacter baumannii* isolated from Nepal: antimicrobial resistance and clinical significance. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 6:21.
- Jung, J., Park, W., 2015. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 99:2533-2548.
- Kanafani, A.Z., Kanj, S.S., 2014. Ministry of Health, Kingdom of Saudi Arabia. <http://www.uptodate.com/contents/acinetobacterinfection-treatment-and-prevention> (Erişim tarihi: 26.01.2016).
- Karageorgopoulos, D.E., Falagas M.E., 2008. Current control and treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect. Dis.*, 8:751-62.
- Karah, N., Sundsfjord, A., Towner, K., Samuelsen, Ø., 2012. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*. *Drug Resist. Updat.*, 15:237-247.
- Kaul, R., Burt, J., Cork, L., Dedier, H., Garcia, M., Kennedy, C., et al., 1996. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J. Infect. Dis.*, 174:1279-1287.
- Keskin, H., Tekeli, A., Dolapçı, İştar., Öcal, D. 2014. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında Beta-Laktamaz Kaynaklı Direncin Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyol. Bul.*, 48(3):365-376.
- Khalidi, H., Maoualainine, M.F., Younous, S., and Soraa, N., 2017. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Infection in a University Hospital. *J. Pathol. & Microbiol.*, 2(1):1012.
- Kılınç, O., 2011. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ve Cerrahi Servis Hastalarından İzole Edilen Multi-Drug Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Repetative Sequence Based-Pcr (Rep-Pcr) Ve Pulsed Field Gel Electrophoresis (Pfg) Yöntemleri ile Kökenlerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi. Isparta.77s.
- Kim, D., Baik, K.S., Kim, M.S., Park, S.C., Kim, S.S., Rhee, M.S., et al., 2008. *Acinetobacter soli* sp. nov., isolated from forest soil. *J. Microbiol.*, 46(4):396-401.
- Kishii, K., Kikuchi, K., Matsuda, N., Yoshida, A., Okuzumi, K., Uetera, Y., et al., 2014. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for species identification of *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures. *Clin. Microbiol. Infect.*, 20(5):424-30.

- Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn, W.C., Woods, G., et al., 2006. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott Williams & Wilkins, 6 th ed., Philadelphia, USA, s:303-391.
- Korkmaz, P., Çevik-Çağlan, F., Aykın, N., Alpay, Y., Güldüren, H.M., Bilgili, H., ve ark., 2015. *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *J. Clin. Anal. Med.*, 6(3):394-7.
- Köksal, F., 2003. Moleküler Epidemiyolojik Tiplendirme Yöntemlerinin Hastane Enfeksiyonlarında Kullanımı. Hastane Enfeksiyonları (Editörler: Doğanay, M., Ünal, S.). Bilimsel Tıp Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, Türkiye. s:235-246.
- La Scola, B., Gundi, V.A., Khamis, A., and Raoult D., 2006. Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *J. Clin. Microbiol.*, 44:827-832.
- Leblebicioglu, H., Rosenthal, V.D, Arıkan, O.A., Ozgultekin, A., Yalcin, A.N., Koksa, I., et al., 2007. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J. Hosp. Infect.*, 65(3):251-7.
- Lee, C.R., Lee, J.H., Park, M., Park, K.S., Bae, I.K., Kim, Y.B., et al. 2017. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 7:55.
- Lee, Y. T., Tsao, S. M., Hsueh, P. R., 2013. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 32:1211-1220.
- Lee, Y.T., Kuo, S.C., Chiang, M.C., Yang, S.P., Chen, C.P., Chen, T.L., et al, 2011. Emergence of carbapenem-resistant non-*baumannii* species of *Acinetobacter* harboring a *blaOXA-51*-like gene that is intrinsic to *A. baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 12:1124-7.
- Lemon, K.P., Earl, A.M., Vlamakis H.C., Aguilar, C., Kolter R., 2008. Biofilm Development with an Emphasis on *Bacillus subtilis*. Bacterial biofilms (Editör: Romeo, T). Springer, Berlin, Germany, s.2-14.
- Levy, J., Oshry, T., Rabinowitz, R., Lifshitz, T., 2005. *Acinetobacter* corneal graft ulcer and endophthalmitis: report of two cases. *Can. J. Ophthalmol.*, 40:79-82.
- Li, J, Nation, R.L, Milne, R.W., Turnidge, J.D., Coulthard, K., 2005. Evaluation of colistin as an agent against multiresistant gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 25:11-25.
- Li, X., Xie, Y., Wang, M., Xia, X., Wang, M., Cao, W., et al., 2016. Phenotypic and genomic diversity in *Acinetobacter baumannii* strains randomly isolated from 2008 to 2012 in a teaching hospital in Hunan, China. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 9(7):7030-7039.

- Lolans, K., Rice, T.W., Munoz-Price, L.S., Quinn, J.P., 2006. Multicity outbreak of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50(9):2941-2945.
- Maegele, M., Gregor, S., Steinhausen, E., Bouillon, B., Heiss, M.M., Perbix, W., et al., 2005. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Crit. Care Med.*, 33(5):1136-40.
- Magnet, S., Courvalin, P., Lambert, T., 2001. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45:3375-3380.
- Maraki, S., Mavros, M.N., Kofteridis, D.P., Samonis, G., Falagas, M.E., 2012. Epidemiology and antimicrobial sensitivities of 536 multi-drug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients treated on surgical wards. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 13(5):326-331.
- Marchand, I., Damier-Piolle, L., Courvalin, P., Lambert, T., 2004. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48:3298-3304.
- McConnell, M.J., Actis, L., Pachón, J., 2013. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol. Rev.*, 37:130-55.
- McDonald, L.C., Banerjee, S.N., Jarvis, W.R., 1999. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin. Infect. Dis.*, 29(5):1133-7.
- Metan, G., Alp, E., Aygen, B., Sümerkan, B., 2007. Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*: an emerging threat for patients with post neurosurgical meningitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 29:112-3.
- Mezzatesta, M. L., D'Andrea, M. M., Migliavacca, R., Giani, T., Gona, F., Nucleo, E., et al., 2012. Epidemiological characterization and distribution of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18:160-166
- Moradi, j., Hashemi, F.B., Bahador, A., 2015. Antibiotic Resistance of *Acinetobacter baumannii* in Iran: A Systemic Review of the Published Literature. *Osong Public Health Res. Perspect.*, 6(2):79-86.
- Mortensen, B.L., Skaar, E.P., 2012. Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* infection. *Cell. Microbiol.*, 14(9):1336-44.
- Mulin, B., Talon, D., Viel, J.F., Vincen, C., Leprat, R., Thouverez, M., et al., 1995. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 14:569-576.
- Munoz-Price, L.S., Weinstein, R.A., 2008. *Acinetobacter* Infection. *N. Engl. J. Med.*, 358 (12):1271-1281.

- Muthusamy, D., Sudhishnaa, S., Boppe, A., 2016. In vitro activities of polymyxins and rifampicin against carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* at a tertiary care hospital from south India. *J. Clin. Diagn. Res.*, 10(9): DC15-DC18.
- Naas, T., Bogaerts, P., Bauraing, C., Degheldre, Y., Glupczynski, Y., Nordmann, P., 2006. Emergence of PER and VEB extended-spectrum betalactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58:178-182.
- Navon-Venezia, S., Leavitt, A., Carmeli, Y., 2007. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 59:772-774.
- Nemec, A., De Baere, T., Tjernberg, I., Vanechoutte, M., Van der Reijden, T.J., Dijkshoorn, L., 2001. *Acinetobacter ursingii* sp. nov. and *Acinetobacter schindleri* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 51:1891-1899.
- Nemec, A., Dijkshoorn, L., Cleenwerck, I., De Baere, T., Janssens, D., Van Der Reijden, T.J., et al., 2003. *Acinetobacter parvus* sp. nov., a small-colony-forming species isolated from human clinical specimens. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 53(5):1563-1567.
- Nemec, A., Dolzani, L., Brisse, S., Van Den Broek, P., Dijkshoorn, L., 2004. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J. Med. Microbiol.*, 53:1233-40.
- Nemec, A., Krízová, L., Maixnerová, M., Diancourt, L., Van Der Reijden, T.J., Brisse, S., et al., 2008. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. *J. Antimicrob. Chemother.*, 62:484-9.
- Nemec, A., Musilek, M., Maixnerova M., De Baere, T., Van der Reijden, T.J.K., Vanechoutte, M., et al., 2009. *Acinetobacter beijerinckii* sp. nov. and *Acinetobacter gyllenbergii* sp. nov., haemolytic organisms isolated from humans. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 59(1):118-124.
- Nemec, A., Musilek, M., Sedo, O., De Baere, T., Maixnerová, M., Van der Reijden, T.J.K., et al. 2010. *Acinetobacter bereziniae* sp. nov. and *Acinetobacter guillouiae* sp. nov., to accommodate *Acinetobacter* genomic species 10 and 11, respectively. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 60(Pt 4):896-903.
- Nemec, A., Krizova, L., Maixnerova, M., Van der Reijden, T.J., Deschaght, P., Passet, V., et al., 2011. 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.*, 162(4):393-404.
- Nikaido, H., Zgurskaya, H.I., 2001. AcrAB and related multidrug efflux pump of *Escherichia coli*. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, 3:215-218.

- Nilsson, A.I., Zorzet, A., Kanth, A., Dahlstrom, S., Berg, O.G., Andersson, D.I., 2006. Reducing the fitness cost of antibiotic resistance by amplification of initiator tRNA genes. *Proc. Nat. Acad.*, 103(18):6976-98.
- Nishimura, Y., Ino, T., Iizuka, H., 1988. *Acinetobacter radioresistens* sp. nov. isolated from cotton and soil. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 38:209-211.
- Olive, D.M., Bean, P., 1999. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms. *J. Clin. Microbiol.*, 37(6):1661-1669.
- Öncül, O., Keskin, Ö., Acar, H.V., Küçükardalı, Y., Evrenkaya, R., Atasoyu, E.M., et al., 2002. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J. Hosp. Infect.*, 51:47-51.
- Özgür, A., 2009. Çoğul dirençli *A.baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin E-test, disk difüzyon ve buyyon mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi. Gaziantep 63s.
- Özgür, Ö., Aksaray, N., 2014. *Acinetobacter* Infections and Treatment. *J. Pediatr. Inf.*, 8:28-32.
- Özseven, A.G., Çetin, E.S., Arıdoğan, B.C., 2012. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profilleri. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 42(2):55-60.
- Öztürk, R., Çetinkaya Şardan, Y., Kurtoğlu, D., 2011. Sağlıkta Dönüşüm Programı-Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi: Türkiye Deneyimi ;Eylül 2004 – Aralık 2010. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 825, s:82-117.
- Pannek, S., Higgins, P.G., Steinke, P., Jonas, D., Akova, M., Bohnert, J.A., et al, 2006. Multidrug efflux inhibition in *Acinetobacter baumannii* comparison between 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine and phenylarginine- $\beta$ -naphthylamide. *J. Antimicrob. Chemother.*, 57:970-974.
- Pasanen, T., Koskela, S., Mero, S., Tarkka, E., Tissari, P., Vaara, M., et al., 2014. Rapid Molecular Characterization of *Acinetobacter baumannii* Clones with rep-PCR and Evaluation of Carbapenemase Genes by New Multiplex PCR in Hospital District of Helsinki and Uusimaa. *PLOS ONE.*, 9(1):e85854.
- Pasteran, F., Rapoport, M., Petroni, A., Faccone, D., Corso, A., Galas, M., 2006. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 50:3222-3224.
- Patil, J.R., Chopade, B.A., 2001. Distribution and in vitro antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species on the skin of healthy humans. *Natl. Med. J. India.*, 14:204-208.

- Paton, R.H., Miles, R.S., Hood, J., Amyes, S.G., 1993. ARI-1: $\beta$ -lactamase-mediated imipenem-resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2:81-88.
- Peleg, A.Y., Adams, J., Paterson, D.L., 2007. Tigecycline Efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52:2065-2066.
- Peleg, A.Y., Seifert, H., Paterson, D.L., 2008. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 21:538-82.
- Perez, F., Hujer, M.A., Hujer, M.K., Decker, K.B., Rather, P.N., Bonomo, A.R., 2007. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51:3471-84.
- Poirel, L., Menuteau, O., Agoli, N., Cattoen, C., Nordmann, P., 2003. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J. Clin. Microbiol.*, 41:3542-3547.
- Poole, K., 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.*, 56:20-51.
- Pournaras, S., Markogiannakis, A., Ikonomidis, A., Kondyli, L., Bethimouti, K., Maniatis, N., et al., 2006. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother.*, 57:557-561 .
- Pubmed, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A.baumannii> (Erişim tarihi: 01.02.2018).
- Qi, L., Li, H., Zhang, C., Liang, B., Li, J., Wang, L., et al., 2016. Relationship between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Biofilm-Specific Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Front. Microbiol.*, 7:483.
- Qian, Y., Dong, X., Wang, Z., Yang, G., Liu, Q., 2015. Investigation of the Distributions and Types of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Different Departments in a General Hospital. *Jundishapur J. Microbiol.*, 8(9):e22935.
- Qiao Zhong, M.D., Weidong Xu, M.D., Yuanjian Wu, M.D., Hongxing Xu, M.D. 2012. Clonal Spread of Carbapenem Non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit in a Teaching Hospital in China. *Ann. Lab. Med.*, 32:413-419.
- Rice LB., 2008. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect.*, 197:1079-81.
- Rafei, R., Dabboussi, F., Hamze, M., Eveillard, M., Lemarié, C., Gaultier, M.P., et al., 2014. Molecular Analysis of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in Lebanon Using Four Different Typing Methods. *PLoS One*, 26:9(12):e115969.
- Rafei, R., Hamzeb, M., Pailhorièsa, H., Eveillarda, M., Marsollierd, L., Joly-Guilloua, M.L., Dabboussib, F., Kempfa, M., 2015. Extrahuman Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in Lebanon. *Appl. Environ. Microbiol.*, 81(7):2359-67.



- Raymond, K.N., Dertz, E.A., 2004. Biochemical and physical properties of siderophores. Iron transport in bacteria (Editörler: Crosa, J.H., Mey, A.R., Payne, S.M.). ASM Press Washington DC, USA. s.3-18.
- Reddy, T., Chopra, T., Marchaim, D., Pogue, J.M., Alangaden, G., Salimnia, H., et al., 2010. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54(5):2235-2238.
- Reinert, R.R., Low, D.E., Rossi, F., Zhang, X., Wattal, C., Dowzicky, M.J., 2007. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J. Antimic. Chem.*, 60:1018-1029.
- Ren, G., Zhou, M., Ding, N., Zhou, N., Li, Q., 2016. Analysis on distribution features and drug resistance of clinically isolated *Acinetobacter baumannii*. *Exp. Ther. Med.*, 12(3):1715–1718.
- Rezaee, D., Zarrini, G., Rezaee, M.A., 2014. Antibiotic Susceptibility and Molecular Typing by rep-PCR among *Acinetobacter Baumannii* Isolates. *J. Ardabil Univ. Med. Sci.*, 14(1):28-36.
- Rodríguez-Baño J, Martí S, Soto S, Fernández-Cuenca, F., Cisneros, J.M., Pachón, J., et al., 2008. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14(3):276-8.
- Ruiz, M., Marti, S., Fernandez-Cuenca, F., Pascual, A., Vila, J., 2007. Prevalence of IS(Aba1) in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *FEMS Microbiol. Lett.*, 274:63-66.
- Ruzin, A., Keeney, D., Bradford, P.A., 2007. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J. Antimicrob. Chemother.*, 59:1001-1004.
- Saeed, S., Fakhri, M.G., Riederer, K., Shah A.R., Khatib R., 2006. Interinstitutional and intrainstitutional transmission of a strain of *Acinetobacter baumannii* detected by molecular analysis: Comparison of pulsed-field gel electrophoresis and repetitive sequence-based polymerase chain reaction. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 27:981-3.
- Sakoulas, G., Rose, W., Berti, A., Olson, J., Mungia, J., Nonejuie, P., et al., 2016. Classical  $\beta$ -lactamase inhibitors potentiate the activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and colistin against *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 61:e01745-16.
- Salimizand, H., Noori, N., Meshkat, Z., Ghazvini, K., Amel, S.J., 2015. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* harboring ISAbal/bla OXA-23-like family in a burn center. *Burns.*, 41(5):1100-6.
- Sarhaddi, N., Soleimanpour, S., Farsiani, H., Mosavat, A., Dolatabadi, S., Salimizand, H., et al., 2017. Elevated prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

- with extensive genetic diversity in the largest burn centre of northeast Iran. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 8:60-66.
- Sarı, B., Baran, I., Alaçam, S., Mumcuoğlu, İ., Kurşun, Ş., Aksu, N., 2015. Nozokomiyal Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında Oksasilinaz Genlerinin Multipleks PCR ile Araştırılması ve Klonal İlişkilerinin Rep-PCR ile Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol. Bul.*, 49(2):249-258.
- Savaş, L., Güvel, S., Turunç, T., Savaş, N., Arslan, H., 2003. Toplum kökenli ve nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi*, 29:95-100.
- Savcı, Ü., Özveren, G., Yenişehirli, G., Bulut, Y., Özdaş, S., 2015. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. *Turk J. Med. Sci.*, 6(1):24-29.
- Schreckenberger, P.C., Daneshvar, M.I., Weyant, R.S., Hollis, DG., 2007. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella*, and other nonfermentative Gram negative rods. Manual of Clinical Microbiology (Editörler: Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Jorgensen, J.H., Tenover, R.H.) . ASM Press, 9 th Ed., Washington ( DC ), USA. s:770-779.
- Sedo, O., Nemeč, A., Krízová, L., Kačalová, M., Zdráhal, Z., 2013. Improvement of MALDI-TOF MS profiling for the differentiation of species within the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *Syst. Appl. Microbiol.*, 36(8):572-578.
- Seifert, H., Dijkshoorn, L., Gerner-Smidt, P., Pelzer, N., Tjernberg, I., Vaneechoutte, M., 1997. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J. Clin. Microbiol.*, 35:2819-2825
- Seifert, H., Dijkshoorn, L., Gielen, J., Nemeč, A., Osterhage, K., Erhard, M., et al., 2007. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of *Acinetobacter* species. Abstr, 107th ASM General Meeting, abstr, C-172, May 21-25, Toronto, Canada.
- Seifert, H., Schulze, A., Baginski, R., Pulverer, G., 1994. Comparison of four different methods for epidemiologic typing of *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.*, 32(7):1816-1819.
- Seifert, H., Stefanik, D., Wisplinghoff, H., 2006. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J. Antimicrob. Chemother.*, 58(5):1099-1100.
- Seifert, H., Strate, A., Pulverer, G., 1995. Nosocomial Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine*, 74(6):340-9.
- Sesli-Çetin, E., Tetik, T., Kaya, S., Cicioğlu-Arıdoğan, B., 2011. Polimiksin B'nin imipeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı in-vitro aktivitesi. *ANKEM Dergisi*, 25(2):94-98.

- Shoja, S., Moosavian, M., Rostami, S., Farahani, A., Peymani A., Ahmadi K., et al., 2017. Dissemination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injuries. *J. Chin. Med. Assoc.*, 80(4):245-252.
- Shutt, C.K., Pounder, J.I., Page, S.R., Schaecher, B.J., Woods, G.L., 2005. Clinical evaluation of the diversilab microbial typing system using repetitive-sequence-based PCR for characterization of *Staphylococcus aureus* strains. *J. Clin. Microbiol.*, 43(3):1187-1192.
- Simona, B., Landman, D., Martin, D.A., Georgescu, C., Quale, J., 2008. Correlation of antimicrobial resistance with beta-lactamases, the OmpA-like porin and efflux pumps in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52:2999-3005.
- Singh, A., Goering, R.V., Simjee, S., Foley, S.L., Zervos, M.J., 2006. Application of molecular techniques to the study of hospital infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 19(3):512-530.
- Siroy, A., Cosette, P., Seyer, D., Lemaître-Guillier, C., Vallenet, D., Van Dorsselaer, A., et al., 2006. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. *J. Proteome. Res.*, 5:3385-3398.
- Slama, G.T., 2008. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. *Crit. Care*, 12:S4.
- Smith, M.G., Gianoulis, T.A., Pukatzki, S., Mekalanos, J.J., Ornston, L.N., Gerstein, M., et al., 2007. New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.*, 21:601-614.
- Smith, P.W., Massanari, R.M., 1997. Room humidifiers as the source of *Acinetobacter* infections. *JAMA.*, 277(8):995-997.
- Souli, M., Galani, I., Giamarellou, H., 2008. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro. Surveill.*, 13(47):pii: 19045.
- Stein, G.E., Craig, W.A., 2006. Tigecycline: a critical analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 43(4):518-524.
- Su, X.Z., Chen, J., Mizushima, T., Kuroda, T., Tsuchiya, T., 2005. Abe-M an H<sup>+</sup>-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49:4362-4364.
- Şafak, B., Kılınç, O., Tunç, N., 2016. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılık Oranlarının İncelenmesi (2010-2016). *FLORA*, 21(2):77-81.
- Şahin, H., Önde, U., Adiloğlu, A.K., Karakoç, A.E., Bulut C., Cibali Açıkgöz Z., ve ark., 2016. Ankara'daki çeşitli hastanelerden elde edilen *Acinetobacter baumannii*

izolatları arasındaki klonal ilişkinin gösterilmesi ve antibiyotik dirençlerinin belirlenmesi. *Turk Hij. Den. Biyol. Derg.*, 73(3):199-210.

- Şay-Coşkun, U.S., Coşkun, G., 2015. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* spp. Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumunun Belirlenmesi. *DÜ. Sağlık Bil. Enst. Derg.*, 5(3):1-4.
- Şencan, İ., 2015. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı. Syf:31.
- Şencan, İ., 2016. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Syf:42.
- Şencan, İ., 2017a. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı Ve Antibiyotik Direnç Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Syf:7-11.
- Şencan, İ., 2017b. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Syf:43.
- Şengül, A., Şengül, E., Argun-Barış, S., Hayırlıoğlu, N., 2013. Ventilatörle İlişkili Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Pnömonisinde Mortalite İle İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi.*, 1:1-6.
- Taşova Y., 2010. Tetrasiklinden tigesikline. *ANKEM Dergisi*, 24(Ek 2):36-44.
- Tenover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V., Mickelsen, P.A., Murray, B.E., Persing, D.H., et al., 1995. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.*, 33(9):2233-2239.
- Tjernberg, I., Ursing, J., 1989. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS*, 97:595-605.
- Tomaras, A.P., Dorsey, C.W., McQueary, C.N., Actis, L.A., 2008. Molecular basis of *Acinetobacter* virulence and pathogenicity. *Acinetobacter Molecular Biology* (Editör, Gerischer, U.). Caistr Academic Press, Norfolk, UK. s:265-97.
- Towner, K.J., 1997. Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. *J. Med. Microbiol.*, 46:721-722.
- Towner, K.J., 2009. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J. Hosp. Infect.*, 73(4):355-63.
- Tseng, T.T., Gratwick, K.S., Kollman, J., Park, D., Nies, D.H., Goffeau, A., et al., 1999. The RND permease superfamily: an ancient, ubiquitous and diverse family that includes human disease and development proteins. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, 1:107-125.

- Tuon, F.F., Penteado-Filho, S.R., Amarante, D., Andrade, M.A., Borba, L.A., 2010. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital. *Braz. J. Infect. Dis.*, 14:437-40.
- Turner, P.J., Greenhalgh, J.M., 2003. MYSTIC StudyGroup (Europe): The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin. Microbiol. Infect.*, 9:563-567.
- Turton, J.F., Kaufmann, M.E., Warner, M., Coelho, J., Dijkshoorn, L., van der Reijden, T., ve ark., 2004. A prevalent multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii* in Southeast England. *J. Hosp. Infect.*, 58(3):170-9.
- Turton, J.F., Woodford, N., Glover, J., Yarde, S., Kaufmann, M.E., and Pitt, T.L., et al., 2006. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the *bla*OXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J. Clin. Microbiol.*, 44:2974-76.
- Umut, S., Saryal, S.B., 2009. Erişkinlerde Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 10(6).
- Uwingabiye, J., Frikh, M., Lemnouer, A., Bssaibis, F., Belefquih, B., Maleb, A., et al., 2016. *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units. *Pan Afr. Med. J.*, 23:191.
- Vahaboglu, H., Oztürk, R., Aygün, G., Coşkun, F., Yaman, A., Kaygusuz, A., ve ark., 1997. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41:2265-2269.
- Valero, C., Garcia Palomo, J.D., Matorras, P., Fernandez-Mazarrasa, C., Gonzalez Fernandez, C., Farinas, M.C., 2001. *Acinetobacter* bacteraemia in a teaching hospital, 1989–1998. *Eur. J. Intern. Med.*, 12:425-9.
- Van-Belkum, A., Tassios, P. T., Dijkshoorn, L., Haeggman, S., Cookson, B., Fry, N. K., and Struelens, M., 2007. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.*, 13(3):1-46.
- Van Looveren, M., Goossens, H., 2004. the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 10:684-704.
- Vaneechoutte, M., De Baere, T., Nemec, A., Musilek, M., van der Reijden, T.J., Dijkshoorn, L., 2008. Reclassification of *Acinetobacter grimontii* Carr et al. 2003 as a later synonym of *Acinetobacter junii* Bouvet and Grimont 1986. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 58(4):937-940.
- Vaneechoutte, M., Dijkshoorn, L., Tjernberg, I., Elaichouni, A., de Vos, P., Claeys, G., et al., 1995. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 33(1):11-15.
- Versalovic, J., Koeuth, T., Lupski, J.R., 1991. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to finger printing of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res.*, 19(24):6823-6831.

- Vidal, R., Dominguez, M., Urrutia, H., Bello, H., Gonzalez, G., Garcia, A., et al., 1996. Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii*. *Microbios*, 86(346):49-58.
- Vila, J., Marcos, M.A., Jimenez de Anta, M.T., 1996. A comparative study of different PCR-based DNA finger printing techniques for typing of the *Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii* complex. *J. Med. Microbiol.*, 44(6):482-489.
- Vila, J., Martí, S., Sánchez-Céspedes, J., 2007. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 59:1210-1215.
- Villages, M.V., Hartstein, A.I., 2003. *Acinetobacter* outbreaks 1997-2000. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 24:284-95.
- Visca, P., Seifert, H., Towner, K.J., 2011. *Acinetobacter* Infection-an Emerging Threat to Homan Health. *IUBMB Life.*, 63(12):1048-1054.
- Wang, H., Guo, P., Sun, H., Wang, H., Yang, Q., Chen, M., et al., 2007. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51(11): 4022-8.
- Wareham, D.W, Bean, D.C., Khanna, P., Hennessy, E.M., Krahe, D., Ely, A., et al., 2008. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 27(7):607-12.
- Webster, C.A., Crove, M., Humphreys, H., Towner, K.J., 1998. Surveillance of and adult intensive care unit for long-term persistence of a multi-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.*, 17:171-76.
- Wendt, C., Dietze, B., Dietz, E., and Rüden, H., 1997. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J. Clin. Microbiol.*, 35(6):1394-1397.
- WHO, 2017. [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb\\_ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb_ET_NM_WHO.pdf?ua=1)(Erişim tarihi: 26.02.2017).
- Wieczorek, P., Sacha, P., Hauschild, T., Zórawski, M., Krawczyk, M., Tryniszewska E., 2008. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*; the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 46:257-267.
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S.M., Seifert, H., Wenzel, R.P., and Edmond, M.B., 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.*, 39:309-317.
- Woods, C.R J.r., Versalovic, J., Koeth, T., Lupski, J.R., 1992. Analysis of relationship among isolates of *Citrobacter diversus* by using DNA finger prints generated by repetitive sequencebased primers in the polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 30(11):2921-2929.
- Xiao, S.Z., Chu, H.O., Han, L.Z., Zhang, Z.M., Li, B., Zhao, L., Xu, L., 2016. Resistant mechanisms and molecular epidemiology of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Mol. Med. Rep.*, 14:2483-2488.

- Yan, Z.Q., Shen, D.X., Cao, J.R., Chen, R., Wei, X., Liu, L.P., et al., 2010. Susceptibility patterns and molecular epidemiology of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains from three military hospitals in China. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 35:269-273.
- Yang, H.Y., Lee, H.J., Suh, J.T., Lee, K.M., 2009. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 B-lactamase in a tertiary care hospital in Korea. *Yonsei Med. J.*, 50(6):764-770.
- Yang, Y. S., Lee, Y., Tseng, K. C., Huang, W. C., Chuang, M. F., Kuo, S. C., et al., 2016. In vivo and in vitro efficacy of minocycline-based combination therapy for minocycline-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 60:4047-4054.
- Yanık, K., Güçkan, R., Bilgin, K., Arslan, M., Yüksel, E., 2015. İkinci Basamak Hastanede Klinik Örneklerden *Acinetobacter Baumannii* İzolasyonunun Araştırılması. *J. Clin. Anal. Med.*, 6(1):42-5.
- Yılmaz, G.R., Dizbay, M., Guven, T., Pullukcu, H., Tasbakan, M., Guzel, O.T., et al. 2016. Risk factors for infection with colistin-resistant gram-negative microorganisms: a multicenter study. *Ann. Saudi Med.*, 36(3):216-22.
- Yokoyama, Y., Matsumoto, K., Ikawa, K., Watanabe, E., Morikawa, N., Takeda, Y., 2015. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J. Infect. Chemother.*, 21:284-289.
- Yolbaş, İ., Tekin, R., Güneş, A., Kelekçi, S., Şen, V., Tan, İ., Uluca, Ü., 2013. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *J. Clin. Exp. Invest.*, 4(3):318-321.
- Zander, E., Higgins, P.G., Fernández-González, A., Seifert, H., 2013. Detection of intrinsic blaOXA-51-like by multiplex PCR on its own is not reliable for the identification of *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Med. Microbiol.*, 303:88-89.
- Zarrilli, R., Pournaras, S., Giannouli, M., Tsakris, A., 2012. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 41:11-19.
- Zeana, C., Larson, E., Sahnı, J., Bayuga, S.J., Wu, F., Della-Latta, P., 2003. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Does the community represent a reservoir? *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 24(4):275-9.

## EKLER

**Ek Çizelge 1.** Çalışmadaki *Acinetobacter baumannii* izolatlarının BD phoenix otomatik mikrobiyoloji sistemi ile belirlenen antibiyotik duyarlılıkları

İzolat no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	Imipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
30	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	I	R
25	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
7	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	I	R
40	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
37	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
29	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
23	I	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
28	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	I	R	R	R	S	R
24	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
33	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
35	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S



Ek Çizelge 1'in devamı

İzolot no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	İmipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
36	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
27	I	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	R	R	R	S	R
48-1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
44	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
3	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
39	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
31	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R
22	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
20	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
34	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S
19	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S
6	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
47	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R

Ek Çizelge 1'in devamı

İzolasyon no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacın	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	İmipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
15	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
48	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	S
46	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
43	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
52	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
38	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
9	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
10	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
42	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
26	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S
2	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
32	S	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	S	R	R	R	R
13	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R

Ek Çizelge 1'in devamı

izolat no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	İmipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
8	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
21	S	-	-	I	S	S	-	-	S	S	R	R	R	I	R	S	S	-	-
14	S	R	R	I	S	S	R	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	R
12	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
18	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
16	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	S	R	R	S	S
17	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
11	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
5	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
4	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
77	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
49	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R

Ek Çizelge 1'in devamı

İzolasyon no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	İmipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
51	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
56	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
45	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
55	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
59	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
61	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
66	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
62	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
64	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
50	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
63	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
75	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
65	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R

Ek Çizelge 1'in devamı

İzolasyon no	Amikacin	Amoxicillin-Clavulanate(f)	Ampicillin	Aztreonam	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefuroxime	Ciprofloxacin	Colistin	Ertapenem	Gentamicin	İmipenem	Meropenem	Netilmicin	Piperacillin	Piperacillin-Tazobactam	Tigecycline	Trimethoprim-Sulfamethoxazole
79	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
67	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
83	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	I
82	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	I
58	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
70	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R
71	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R

**S:** Duyarlı

**I:** Orta duyarlı

**R:** Dirençli

## Ek 2 Etik Kurul Kararı

### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan Mikroorganizmaların Hızlı Moleküler Epidemiyolojik Tanısı		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Murat ARAL		
	Başvuru Tarihi	03.11.2014		
	Protokol No	171		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyalleriyle yapılacak araştırmalar.			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2014/14		Karar No: 08	Tarih: 10.11.2014
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mustafa ÇELİK Üye	Tıbbi Biyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KİREÇCİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

## ÖZ GEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Arzu KAYIŞ  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri : 11.11.1981 İskenderun/HATAY  
Medeni hali : Bekar  
Telefon : 05070472641  
e-posta : arzu\_kayis@hotmail.com

### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Üniversite/Fakülte	Mezuniyet tarihi
Lisans	Hemşirelik	KSÜ/ Sağlık Yüksekokulu	1999-2003
Y. Lisans	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ/Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2008-2010
Doktora	Biyomühendislik ve Bilimleri	KSÜ/Fen Bilimleri Enstitüsü	2014-2018

### İş Denevimi

Görev/Unvanı	Görev yeri	Yıl
Hemşire	KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	2000-2009
Öğretim Görevlisi	KSÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu	2009-

### Yabancı Dil

İngilizce

### Yüksek lisans Tezi

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Slime Faktör Üretiminin ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması (2010)

## **Yayınlar**

### **B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :**

1- Gul, M., Kurt, N., Kayis, A. The sensitivity of tigecycline and ESBL Producing Escherichia Coli and Klebsiella Pneumoniae Strains, P-32. Third Eurasia Congress of infectious diseases (EACID), 2009.

2-Orhan, Z., Gul, M., Aral, M., Ozer, A., Kayis A. "Investigation of Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage and Penicillin Resistance in The Nursing Homes and Orphanages", The 4th Eurasia Congress of Infectious Diseases, Sarajevo-Bosnia&Herzegovina, 01-05 June 2011.

### **C. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplar veya kitaplardaki bölümler:**

#### **C2. Yazılan ulusal/uluslararası kitaplardaki bölümler:**

1- Kayış, A., Nacar, D., 2011. Araştırma Sonuçlarını Değerlendirme. Meslek Yüksekokulları İçin Araştırma Yöntemleri ve Teknikleri (Ed: Şahin, M.). 1. Baskı, Siyasal Kitapevi, Ankara, 167s.

### **D. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

1-Kayış A, Aral, M. , Gül, M., Özer, A. , Orhan, Z., 2011. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Koagülaz Negatif Stafilokokların Slime Faktör Üretiminin ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. *KSÜ Tıp Fak. Der.*, (8)1:83-87.

2-Orhan, Z., Gül, M., Aral, M., Özer, A., Kayış, A., 2012. Kahramanmaraş'ta Huzurevi ve Çocuk Yuvasında Kalan Bireylerde Pnömonokok Taşıyıcılığı ve Penisiline Direnç. *ANKEM dergisi*, 26(1):10-15.

3-Ulakçı, A.Ü., Orhan, Z., Kayış, A., Paköz, N.İ.E., Aral, M. 2014. Researching of HDV positiveness by using molecular and serologic methods in HBsAg Positive Patients. *KSÜ Tıp Fak. Der.*, 9(3):121-123.

4-Acar, S., Yakar, N., Kaya, E., Orhan, Z., Kayış, A., Uğurlu, H., Aral, M., 2017. HBV DNA ve HCV RNA'sı Pozitif Olan Kronik Hepatit B ve C Hastalarında Otoantikor Seroprevalansının Araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(2):79-84.



5-Kaya, E., Doğan, S., Kayış, A., Orhan, Z., Kireçci, E., Aral, M., 2017. *Staphylococcus aureus* ve Koagülaz Negatif Stafilokokların Vankomisin ve Teikoplanin Duyarlılıklarının Araştırılmasında Otomatize Sistem İle E-Test Yönteminin Karşılaştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(2):92-96.

6-Orhan, Z., Kayış, A., Akyol, İ., Aral, M., 2017. Farklı Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* İzolatlarında Metisilin, Yüksek Düzey Mupirosin ve Fusidik Asit Direncinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Araştırılması. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(3):131-137.

8- Orhan, Z., Kayış, A., Akyol, İ., Kaya, E., ARAL M., 2017. Klinik *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Bazı Antibiyotiklere Dirençlerinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Belirlenmesi. *Flora*, 22(3):107-109.

**E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

1- Orhan, Z., Kaya, E., Akyol, İ., Kayış, A., Say, R.İ., Yiğitkurt, H., Aral, M. *Staphylococcus aureus*'larda TMP-SMZ, eritromisin/klindamisin, kinupristin/dalfopristin, kinolon dirençlerinin araştırılması. 16-20 Kasım 2016, 9. Ulusal Moleküler Tanısal ve Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya. PS-246.

2-Orhan Z., Kaya E., Akyol İ., Kayış A., Yiğitkurt H, Say R.İ, Aral M., *Staphylococcus aureus*'larda gentamisin, penisilin, metisilin, vankomisin, linezolid, tetrasiklin dirençlerinin araştırılması. 16-20 Kasım 2016, 9. Ulusal Moleküler Tanısal ve Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya. PS-247.