



YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDE  
*ACINETOBACTER BAUMANNII* ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARIN  
ANTİMİKROBİYAL DEĞERLENDİRMESİ

Tuğba Dobaçlı

Yüksek Lisans Tezi

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof.Dr.Yunus Bulut

Tokat 2019

“Her hakkı saklıdır”



TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KÜLTÜR ÖRNEKLERİNDE  
*ACINETOBACTER BAUMANNII* ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARIN  
ANTİMİKROBİYAL DEĞERLENDİRMESİ

Tuğba Dobaçlı

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Yunus Bulut

Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Tezi

Tokat 2019

## I. TEŞEKKÜR

Çalıőmam ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof Dr Yunus Bulut'a,

Araőtırmanın laboratuvar kısmında destekçi olarak kıymetli zamanlarını ayıran değerli meslektaőtılarına,

Yüksek lisans eğitimime olan katkıları için tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hastane ve laboratuvar teknisyenlerine,

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim annem , babam ve kardeőtlerime

Varlıklarıyla, içten arkadaşlıklarıyla her zaman güç ve mutluluk veren dostlarıma

Akademik tez hazırlama kısmında yardımcı olan Dr Barıőbey'e

Desteđiyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan eőtıme teőtekkürü bir borç bilirim.

Tuğba Dobaçlı

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	i
II. İÇİNDEKİLER .....	ii
II. ÖZET .....	iii
IV. ABSTRACT .....	iv
V. TABLOLAR DİZİNİ .....	v
VI. KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Türlerin Tanımlanması ve Güncel Sınıflandırma .....	3
2.2. Klinik Özellikleri .....	4
2.3. Virülans Faktörleri .....	6
2.4. Epidemiyoloji.....	8
2.5. Rezistans Mekanizmaları .....	9
2.6. Antimikrobiyal Tedavi .....	11
2.7. Çalışmada Kullanılan Tanımlar ve Yöntemler .....	12
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	14
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	15
TARTIŞMA.....	23
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	26
6. KAYNAKLAR .....	28

## II. ÖZET

*Acinetobacter* türleri zorunlu aerob, nonfermantatif, hareketsiz, oksidaz negatif ve gram negatif kokobasillerdir.

Her yerde saprofit bakteri olarak bulunabilirken, özellikle hastane ortamında, mekanik solunum cihazları gibi ıslak yüzeylerde rastlanılmaktadır.

İnsanlarda solunum sisteminde, üriner sistemde ve yaralarda inatçı patojen olarak enfeksiyon yapabilirken, immün sistemi zayıflarda septisemiye varan ağır tablolar oluşturabilir. Çoklu ilaç direnci gösteren patojenler arasında yer almaktadır. Özellikle *Acinetobacter baumannii* karbapenemleri de kapsayan çoğu ilaca dirençli olduğundan enfeksiyon tedavisi çok zordur. İn vitro antibiyogram duyarlılık sonuçlarına göre tedavi uygulanmaktadır.

Bu çalışmada 2011-2018 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakımlarında yatan 647 hastada tanımlanan *Acinetobacter* türlerinin antibiyogram sonuçları vitek-2 sistemi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda *Acinetobacter* suşlarının en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajan %98.6 duyarlılık oranı ile kolistindir. İkinci en duyarlı antimikrobiyal ajan ise % 75.6 duyarlılık oranı ile tigesiklidir.

Direnç ve duyarlılık durumları 2011-2014/2015-2018 yılları arasında değerlendirilerek istatistiksel olarak sefoperazon-sülbaktam, netilmisin, tetrasiklinler, tobramisin ve trimetoprim-sülfametoksazol ajanlarında anlamlı artış bulunmuştur. Buna karşılık tigesiklin, , seftriakson, sefoksitin, sefepim, piperasilin, meropenem, levofloksasin, gentamisin, kolistin, siprofloksasin, seftizoxime, sülbaktam-ampisilin, amoksisilin-klavulonat, amikasin antibiyotiklerinde belirtilen yıllar arası yapılan karşılaştırmalarda ilaçlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak *Acinetobacterbaumannii*'nin ilaç direnci gittikçe artmaktadır. Bu da antibiyogram sonucuna göre ilaç kullanımını çok önemli kılmaktadır.

## IV. ABSTRACT

*Acinetobacter* species are mandatory aerobic, immobile, oxidase-negative and gram-negative coccobasils.

They can be found anywhere as a saprophyte bacteria, but especially in hospital environment, can be observed in wet surfaces like mechanical respiratory devices.

In human being, they can make persistent infection at respiratory system, urinary system and wounds while in immunocompromised patients they can make severe clinical situations up to septicemia. They take place among pathogens that show multi-drug resistancy. Especially *Acinetobacter baumannii* is hard to be treat because of multi-dreg resistancy including carbapenems. The treatment is applied according to antibiogram sensivity results.

In this study, antibiogram results of *Acinetobacter* species that are identified on 647 patients that have stayed at intensive care units of Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital in between 2011-2018 were evaluated by vitek-2 system. As result of this evaluations, the most sensitive antimicrobial agents against *Acinetobacter* species are colistins with sensivity rate %98,6. the second ones are tigecyclins with sensivity rate % 75,6 .

Resistancy and sensivity situations were evaluated for cases that happened 2011-2014/ 2015-2018. And cefoperazon-sulbactam, netilmicin, tetracycline, tobramicin and trimetoprim-sulphametoksazol were found statistically significant. Otherwise tigecycline, ceftriakson, cefoksitin, cefepim, piperacillin, meropenem, levofloxacin, gentamicin, colistin, ciprofloxacin, ceftizoxime, sulbactam- ampicillin, amoxicillin-clavulanate, amikacin were found statistically insignificant.

To sum up the drug resistancy of *Acinetobacter* species is increasing. And that make using drugs according to antibiogram results very important.

## V. TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo-1</b> : Türlerin isimlendirilmesi ve Genomik sınıflandırma(Dal, et al., 2012) .....	4
Tablo-2: <i>A. baumannii</i> izolatlarının klinik örnek çeşitlerine göre dağılımı .....	15
<b>Tablo-3</b> : Antibiyotiklerin Duyarlılık Durumları .....	15
<b>Tablo-4</b> : Yıllara Göre Amikasin - Duyarlılık Durumları.....	16
<b>Tablo-5</b> : Yıllara Göre Amoksisilin & Klavulanik Asit - Duyarlılık Durumları .....	17
<b>Tablo-6</b> : Yıllara Göre Ampisilin/sulbaktam - Duyarlılık Durumları.....	17
<b>Tablo-7</b> : Yıllara Göre Sefoperazone-Sulbaktam - Duyarlılık Durumları .....	17
<b>Tablo-8</b> : Yıllara Göre Seftizoxime - Duyarlılık Durumları .....	18
<b>Tablo-9</b> : Yıllara Göre Siprofloksasin - Duyarlılık Durumları .....	18
<b>Tablo-10</b> : Yıllara Göre Kolistin - Duyarlılık Durumları .....	18
<b>Tablo-11</b> : Yıllara Göre Gentamisin - Duyarlılık Durumları.....	19
<b>Tablo-12</b> : Yıllara Göre Levofloksasin - Duyarlılık Durumları.....	19
<b>Tablo-13</b> : Yıllara Göre Meropenem - Duyarlılık Durumları.....	19
<b>Tablo-14</b> : Yıllara Göre Netilmisin - Duyarlılık Durumları .....	20
<b>Tablo-15</b> : Yıllara Göre Piperasilin - Duyarlılık Durumları .....	20
<b>Tablo-16</b> : Yıllara Göre Sefepim - Duyarlılık Durumları.....	20
<b>Tablo-17</b> : Yıllara Göre Sefoksitin - Duyarlılık Durumları .....	21
<b>Tablo-18</b> : Yıllara Göre Seftriakson - Duyarlılık Durumları .....	21
<b>Tablo-19</b> : Yıllara Göre Tetrasiklinler - Duyarlılık Durumları.....	21
<b>Tablo-20</b> : Yıllara Göre Tigecycline - Duyarlılık Durumları .....	22
<b>Tablo-21</b> : Yıllara Göre Tobramisin - Duyarlılık Durumları.....	22
<b>Tablo-22</b> : Yıllara Göre Trimeth/Sulfa - Duyarlılık Durumları.....	22

## VI. KISALTMALAR DİZİNİ

*A. baumannii* : *Acinetobacter baumannii*

*A. calcoaceticus* : *Acinetobacter calcoaceticus*

Bla : Beta laktamaz

DNA : Deoksiribo nükleik asit

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

ÇİD : Çoklu ilaç direnci

ÇİDAB : Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter Baumannii*

MBC : Minimum bakterisidal konsantrasyon

MIK : Minimum inhibisyon konsantrasyonu

MDR:Multi drug rezistan

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

WHO: World Health Organisation



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Acinetobacter* ilk olarak 1911 yılında Beijerinck tarafından *Micrococcus calco-aceticus* olarak tanımlanmıştır (Beijerinck, 1911). “Acinetobacter” ismi yunanca “hareket edemeyen” anlamına gelen “akinetos” kelimesinden bu bakterinin hareketsiz olması özelliği sebebiyle türemiştir (Brisou & Prevot, 1954).*A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. lwoffii* klinik pratikte en önemli türler olarak bilinmektedir.*Acinetobacter* türleri genel yapısı olarak DNA Guanin ve Sitozin içeriği toplamı %39 ve %47 arasında olan, nonfermentatif, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram negatif aerobik kokobasiller olarak bilinmektedir (Peleg, et al., 2008).

Nozokomiyal patojenler arasında önemli bir yere sahip olan *Acinetobacter baumannii*, giderek artan antibiyotik direnci sebebi ile hastane ortamında özellikle de yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda enfeksiyon ve salgınlara yol açarak ciddi sorunların mikrobiyolojik etkeni olarak göze çarpmaktadır (Towner, 2009). Sıklıkla hastanede yatan ciddi klinik tablodaki hastalarda pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, yara yeri enfeksiyonu, bakteriyemi gibi klinik tabloların etkenleri olarak izole edilirken görece olarak daha az sıklıkla da olsa özellikle alkol kullanan hastalarda toplum kaynaklı enfeksiyonlara da sebep olduğu tespit edilmiştir (Choi, et al., 2005)(Tomaras, et al., 2008)

1970’lerde *A. baumannii* çoğu antibiyotiğe duyarlı olarak düşünülürken günümüzde tedavide ilk tercih olarak kullanılan antibiyotiklerin büyük bir kısmına direnç geliştirmiştir (Fournier, et al., 2006). Bilinen antibiyotiklere karşı olağanüstü direnç geliştirme yeteneğine sahip *A. baumannii* “kırmızı alarm” insan patojeni olarak anılmaya başlamıştır (Cerqueira & Peleg, 2011).Bu bağlamda Çoklu İlaç Direnci(MDR) patojeni olarak da sınıflandırması mevcuttur. Bazı yayınlar Çoklu İlaç Direnci patojenlerinin en yaygın bilinenlerini “ESKAPE” akronimi ile değerlendirmektedirler: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. (Rice, 2008).Dünya Sağlık Örgütü(WHO), antimikrobiyal direnç durumunu insan sağlığı için en önemli üç problemten biri olarak duyurmaktadır (Bassetti, et al., 2011).*A. baumannii*’nin direnç kazanma açısından en önemli mekanizmaları arasında porin kaybı,  $\beta$ -laktamaz sentezi, eflüks pompasının artmış ekspresyonu, antibiyotik modifiye edici enzimlerinin varlığı,

hedef alanı mutasyonu, ribozomal mutasyon ve değişimler, lipopolisakkarit mutasyonu gibi özellikleri bilinmektedir (Poirel, et al., 2011).*Acinetobacter* suşları için en yaygın klinik kullanımı görülen antibiyotikler ise tigesiklin ve kolistin olarak göze çarpmaktadır (Iraz, et al., 2012).

Bu çalışmamızda, Eylül 2011 ile Mayıs 2018 arasında Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı bulunan toplam 647 hastadan klinik durumuna göre alınmış olan Bos Kültürü, Kan Kültürü, Steril Vücut Sıvısı Kültürü, Balgam Kültürü, İdrar Kültürü ve Yara Kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç çalışmaları değerlendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yatan bu hastalardan 2011-2014 ve 2015-2018 yılları arasındaki dönemde elde edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direncinin birbirine göre değişimini belirlemek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Türlerin Tanımlanması ve Güncel Sınıflandırma

*Acinetobacter* türleri nonfermentatif, hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, gram negatif aerobik kokobasillerdir (Looveren & Goossens, 2004). *Acinetobacter* spp. ailesi ilk olarak 1800'lü yıllarda morfolojilerine dikkat çekerek üzerine çalışmalar yapmış olan bilim insanlarına ithafen “Morax- Axenfeld basilleri” olarak adlandırılmıştır (Seifert, et al., 1995). *Acinetobacter* ilk tanımlama olarak 1911 yılında Beijerinck tarafından *Micrococcus calco-aceticus* olarak tanımlanmıştır (Beijerinck, 1911). “Acinetobacter” ismi yunanca “hareket edemeyen” anlamına gelen “akinetos” kelimesinden bu bakterinin hareketsiz olması özelliği sebebiyle türemiştir (Brisou & Prevot, 1954). 1968 yılında bu bakterilerin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerinin çalışmalar ile ayrıntılı olarak ortaya konulmasının ardından 1971 yılında *Moraxellaceae* ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak yerini alması sağlanmıştır (Baumann, et al., 1968). 1986 yılından itibaren *Acinetobacter* spp. sınıflandırması birçok kez modifiye edilmiştir. Son zamanlardaki araştırmalarda *A. calcoaceticus*'un tek başına sınıflandırması terk edilmiş; yerine 34 farklı genomik tür *acinetobacter* ailesi içerisinde sayılmıştır (Visca, et al., 2011). Bu türlerin 23 tanesinin kendisine özel isimlendirmesi de yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılığı ve klinik ilişkileri belirgin şekilde farklılık gösterdiğinden *acinetobacter* türleri son zamanlarda daha fazlasıyla genomik olarak tanımlanmaya başlamıştır. Fenotipik bir yöntem olan DNA-DNA hibridizasyonu ise bakteri türlerinin tanımlanmasında altın standart olarak bilinmektedir (Seifert & Dijkshoorn, 2008). 1986 yılında bu yöntemi kullanan Bouvet ve Grimont, *Acinetobacter* spp. içerisinde 12 genomik tür tanımlamışlardır. Bu çalışmada 28 fenotipik test kullanılmıştır. Bu tanımlama şeması daha sonra 37, 41 ve 44°C'de üreme, glukozdan asit üretimi, jelatin hidrolizi, 14 farklı karbon kaynağını kullanma gibi ilavelerle basitleştirilmiş olup devam eden çalışmalarda *A. baumannii* ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU ayrılamazken, *Acinetobacter calcoaceticus* ve *Acinetobacter* genomik tür 3 yalnızca farklı sıcaklıklarda üreme özellikleriyle ayrılabilir (Bernards, et al., 1996). *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter* genomik tür 3 ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU, sakkarolitik özellikte olup oksidasyon- fermentasyon besiyerlerinde karbohidratların hepsinden asit oluşturmakta olup fenotipik özellikleri

açısından birbirlerine benzerlik gösterdiklerinden bu dört tür daha sonra ‘*A. calcoaceticus-A. baumannii kompleks*’ adı altında toplanmışlardır (O’Hara, 2006). Genomik tanımlanmada pulsed-field jel elektroforez (PFGE) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), DNA sekans kullanılabilir. Tanımlamada yeni metodlar üzerine çalışılmaktadır. Türlerin isimlendirmesi ve genomik olarak sınıflandırılmış hali tabloda belirtilmiştir (Dal, et al., 2012).

**Tablo-1** : Türlerin isimlendirilmesi ve Genomik sınıflandırma (Dal, et al., 2012)

	Tür adı	Genomik tipi		Tür adı	Genomik tipi
	İsmlendirilen Türler	<i>A. baumannii</i>		2	İsmlendirilmeyen Türler
<i>A. baylyi</i>		-	-	6	
<i>A. bouvetii</i>		-	-	10	
<i>A. calcoaceticus</i>		1	-	11	
<i>A. gernerii</i>		-	-	13TU <sup>1</sup>	
<i>A. grimontii</i>		-	-	14BJ <sup>2</sup> , 14TU <sup>1</sup>	
<i>A. haemolyticus</i>		4	-	14BJ <sup>2</sup>	
<i>A. johnsonii</i>		7	-	15BJ <sup>2</sup>	
<i>A. junii</i>		5	-	15TU <sup>1</sup>	
<i>A. hwoffii</i>		8/9	-	16	
<i>A. parvus</i>		-	-	17	
<i>A. radioresistens</i>		12	-	1-3 arasındaki tür	
<i>A. schindleri</i>		-	-	13TU benzeri	
<i>A. tandoii</i>		-			
<i>A. tjernbergiae</i>		-			
<i>A. townneri</i>		-			
<i>A. ursingii</i>		-			
<i>A. venetianus</i>		-			

<sup>1</sup>TU: Tjenberg ve Ursing tarafından gösterilen genomik tipler

<sup>2</sup>BJ: Bouvet ve Jeanjean tarafından gösterilen genomik tipler

Tablo-1 Tuba Dal ve arkadaşlarının çalışmasından alıntılanmıştır (Dal, et al., 2012)

*Acinetobacter* türleri arasında *Acinetobacter baumannii*, klinik olarak enfeksiyonlara neden olması ve birçok tanımlanan salgın durumunda etken olarak gözlenmesi nedeniyle en önemli üyesidir. Epidemiyolojik çalışmalarda hastane enfeksiyonlarında kolonize halde sıklıkla gözlemlenmektedir. PCR çalışmalarında *A. baumannii* türünün farklı klonları farklı coğrafi bölgelerde daha hakim olarak gözlenmiştir (Bou, et al., 2000).

## 2.2. Klinik Özellikleri

Paul Baumann tarafından isimlendirilen *A. baumannii*, toprak ve sudan bulaşmaktadır (Baumann, et al., 1968). Önceki zamanlarda *A. baumannii* düşük virulan

olarak bilinen komensal bir bakteri olarak değerlendirilmekteydi (Peleg, et al., 2008). Fakat, son zamanlarda yoğun bakım ünitelerinde ve kritik hastalarda çok sık enfeksiyona neden olduğundan başarılı bir patojen olarak kabullenilmiş ve düşük virülen olduğu kabulü azalmıştır (Fournier & H, 2006). 2000 yılı sonrasında *A. baumannii* yoğun bakım ve kritik hastalar dışında da enfeksiyon yapabilmeye başlamıştır. Özellikle toplumda belli komorbiditesi olan kişilerde de enfeksiyon yapabildiği tespit edilir hale gelmiştir (Dijkshoorn, et al., 2007) ve bu toplum kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının son dönemlerde giderek arttığı şeklinde raporlar mevcuttur (Falagas ME, 2007). *A. baumannii* sağlıklı insan popülasyonu için çok küçük bir risk oluşturmasına rağmen klinik olarak gözlemlendiğinde birçok sayıda enfeksiyon yapabilmektedir. Pnömoni, idrar yolları enfeksiyonu, bakteriyemi, sepsis, yara yeri enfeksiyonları hatta menenjit bile yapabildiği saptanmıştır. Bu enfeksiyonları genellikle yaşlı hastalarda, bağışıklık sistemi yetmezliği durumlarında, diyabetes mellitus hastalarında ve kronik akciğer hastalıkları bulunanlarda yapmaktadır. Bu hastalarda özellikle kronik hastalık ve önceden antimikrobiyal tedavi alması anamnezi sıklıkla belirlenmektedir. *A. baumannii* mikrobiyolojik nedenli enfeksiyonlarda hastanede takipli hastalarda mortalite %7.8 ve %23 arasında değişmektedir. Yoğun bakım ünitesinde takipli olan hastalarda ise mortalite yüzdesi %10-43 arası olarak belirlenmiştir (Ming-Feng Lin, 2014). Başka bir yayına göre ise genel popülasyonda mortalite oranı %5 iken, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %54'lere ulaşmaktadır (Kempf & Rolain, 2012)

*Acinetobacter baumannii*'nin bir diğer önemli klinik özelliği salgınlara sebep olabilmesidir. Bu duruma da antimikrobiyal rezistans durumunun sebep olduğu düşünülmektedir (D'Agata, et al., 2000). İnsan spesimenlerinde *Pseudomonas Aeruginosa* etkeninden sonra ikinci yaygınlıkta izole edilen non-fermentatif bakteri olarak belirlenmiştir. Yaklaşık %1-3 arasında hastane kökenli enfeksiyonun *Acinetobacter* spp. tarafından kaynaklandığı bilinmektedir (Raka, et al., 2013).

*Acinetobacter* enfeksiyonları doğal afetler ve savaşlarda da oldukça fazla sayıda raporlanmaktadır. Patojenik *Acinetobacter* enfeksiyonları Afganistan ve Irak savaşlarında askeri personelde karşılaşılan bir problem olmuştur (Shea, 2012). Bu sebeplerle basın tarafından "iraqibakter" olarak isimlendirilmiştir.

### 2.3. Virülans Faktörleri

Önceden düşük dereceli patojen olarak görülen *A. baumannii* bakteriyel toksisite ve patojenitesini artıran virülans faktörleri içermektedir. Genomik ve fenotipik analizlerle birçok virülans faktörü tanımlanması mümkün olmuştur (Antunes, et al., 2011). Bu virülans faktörlerinebiyofilm oluşturması, demir şelatasyonu yapabilme aktivitesi, hücre yüzey özellikleri, Quorum sensing, ekstraselüler hemolitik aktivite, fosfolipaz, proteaz gibi enzimler, yüzey motilitesi ve stres dayanıklılığı örnek olarak verilebilir.

*A. baumannii* haricinde diğer birçok bakteri türünde de yaygın bulunan biyofilm üretimi özelliği, patojenlerin antimikrobiyal ilaç etkilerinden ve konağın immün yanıtından kaçmasına olanak sağlaması avantajı ile enfeksiyonların patogeneze katkıda bulunmaktadır (Gaddy & Actis, 2009). Bakterilerin biyofilm oluşturabilmesi için bazı gerekli basamaklar mevcuttur. Bunlardan önemli biri bakterinin biyofilmin oluşturulacağı bölgeye flajella hareketi ile ulaşmasının sağlanmasıdır. Fakat taksonomik olarak *A.baumannii* flajel içermeyen hareketsiz bir bakteri olarak tanımlanmıştır. Biyofilm oluşumunda gerekli olan bu bileşen, *A.baumannii* için sağlanamamaktadır ve biyofilm oluşturabilmesi özelliğinin açıklanabilmesi için ortaya hipotezler atılmış (örn. yüzey boyunca tip-IV pilinin düzenlediği hareket mekanizması) ise de ispatları sunulamamıştır (Tomaras, et al., 2008). Biyofilm formasyonu sayesinde abiyotik (polistren ve cam gibi) ve biyotik yüzeylere (medikal aletler, konak dokuları, fungal filamentler gibi) kolaylıkla tutunabilmektedir (Gaddy & Actis, 2009). Biyofilm oluşumu ve maturasyonu bakterinin pilusu ile ilişkilidir. *A. baumannii* yapısında biyofilm ilişkili protein (Bap) ve ilişkili pilusu regüle eden BfmRS sistemi mevcuttur. Bap proteini insan epitel hücrelerine adezyonda rol alır ve bu proteinin etkisinin engellenmesi *A. baumannii* enfeksiyonunu engellemede bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Çok merkezli yapılmış kohort çalışmalarında kateter ilişkili üriner ve bakteriyemi enfeksiyonlarının biyofilm nedenli olduğu gözlemlenmiştir (Brossard & Campagnari, 2012). Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* izolatlarında oluşan biyofilm miktarı ile epitel hücreye yapışmasının doğru orantılı olduğu, PER-1 beta-laktamaz geni taşıyan *A.baumannii* suşlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelere yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen suşlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (Lee, et al., 2008).

Bakterilerin çoğalmaları sırasındaki ihtiyaç olunan demiri konak ile yarışarak temin etmesi, halihazırdaki enfeksiyonunun devamı için elzemdir. Demir alım sistemleri özellikle düşük demir bulunan insan konağı için *A. baumannii* bakterisinin yaşamı ve patojenitesi için oldukça önemli bir yer tutar. *A. baumannii* suşları, farklı demir kaynaklarını kullanabilme yeteneğine ve konağa kolonize olmayı sağlayan bağımsız demir kazanım sistemlerine sahiptir (Dorsey, et al., 2003). *A. baumannii* metaller için gelişmiş bir homeostatik sisteme sahiptir. Bundan dolayı farklı dokulara da uyum sağlayabilmektedir (Eijkelkamp, et al., 2011). Klinik örneklerden analiz edilmiş suşlarda, farklı türlerin farklı demir alım sistemi ekspresyonu ve farklı biyofilm yapıları oluşturma yeteneğine sahip olduğu saptanmıştır. Siderofor biyosentezi ve salınımı ile ilgili gen delesyonlarının tespit edildiği suşlarda hemin kazanım sistemlerinin devreye girdiğinin gösterilmesi, *A. baumannii*'nin demir şelasyon sisteminin oldukça başarılı olduğunu vurgulamaktadır (Zimble, et al., 2009).

Genel olarak bakterilerin yüzey özellikleri, yapmış oldukları enfeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. *Acinetobacter* cinsindeki lipopolisakkarid O antijeni, yapısındaki tekrarlayan deoksiamino şekerler ve bu polimerlerin çoğundaki yapısal dallanmalar nedeniyle hidrofobik özellik göstermektedir. Bu kapsamda *Acinetobacter* için yapılan çalışmalarda, RAG-1 suşunun insan ağız içi epitel hücrelerine hidrofobik yüzey bileşenleri aracılığıyla tutunduğu gösterilmiş; bu tutunmada ince fimbria ve polisakkarid kapsül benzeri yapıların rol oynadığı bildirilmiştir (Lee, et al., 2006). *A. baumannii* in vitro ortamda insan bronş epitel hücresine tutunabilmektedir. İlk paragrafta bahsedilen farklı coğrafi bölgelerde bulunan klonlarda farklılık durumlarına göre özellikle avrupada gözlemlenen klonda diğer subtiplere göre daha çok tutunabilme kapasitesinin mevcut olduğu saptanmıştır. K1 polisakkarit kapsülü olması *A. baumannii*'yi fagosite olmaktan korur ve aynı zamanda büyüebilmesi için iyi bir ortam sağlar (Aşık, 2011). Sıçanlarda yapılan araştırmada kullanılan yumuşak doku enfeksiyon modelinde kapsülün *A. baumannii* bakterisinin yaşam süresini artırdığı gözlemlenmiştir. Bunlarla birlikte birçok virülans ilişkili protein tanımlanmıştır. Omp38 proteini konak hücrelerinin apoptozunu indükler (Choi, et al., 2005). RecA proteinin olmaması yaşam süresini kısaltmaktadır (Aranda, et al., 2011). Fosfolipaz inaktivasyonu ise *A. baumannii* patojenezini azaltmaktadır. Mitokondriyal hedefleme ile epitelyum hücrelerini apoptoza uğratmasıyla en sık gözlemlenen dış membran proteini olan protein A (AbOmpA) virülans için önemli bir başka

proteindir(Choi, et al., 2008). AbOmpA antibiyotiklere iç dirençte çok önemli olan major spesifik olmayan bir kanaldır. *A. baumannii* lipopolisakkarit kısmında bulunan Lipid A'sını kaybederek polimiksin antibiyotiklerine çok hızlı bir şekilde direnç geliştirebilmektedir (Moffatt, et al., 2010).

Bir bakterinin hayatta kalabilmesi için ihtiyaç duyduğu özelliklerin en önemlilerinden biri, yeni girmiş olduğu çevreye uyum sağlaması ve çevreden gelen uyaranları algılayarak bu uyaranlara karşı yanıt geliştirebilmesidir. Bakteriler bilinen bazı mekanizmalar ile pH, ozmolarite, besin kaynağı ve popülasyon yoğunluğu gibi çevresel şartlardaki değişiklikleri algılayabilir ve bu değişimlere yanıt olarak metabolizmasında birtakım değişiklikler yaparak oluşan bu şartlara kendini adapte etmeye çalışabilir. “Çevreyi Algılama Sistemi” olarak da ifade edilebilen “Quorum Sensing (QS)” mekanizması, bakterinin etrafındaki popülasyonun durumunu saptamasına yarayan bir sistem olup, bakteri bu bilgiyi birçok genin regülasyonunu kontrol etmekte kullanır (Donabedian, 2003). Varolan bu özellik sayesinde bakteri davranışlarını koordine ederek besin kaynaklarına adaptasyon geliştirir, aynı besin için yarışan diğer bakterilere karşı savaşabilir, enfeksiyon sırasında virülans faktörlerinin regülasyonu sonucu konağın immün yanıtından kaçabilir hale gelebilir. *Acinetobacter* suşlarında çeşitli virülans faktörlerinin otoindüksiyonunda temel mekanizmanın QS sistemi olabileceği düşünülmektedir (Fuqua, et al., 2001)

#### **2.4. Epidemiyoloji**

*Acinetobacter* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ele alındığında çok geniş bir yelpaze karşımıza çıkmakta ve ılıman iklimlerde hastane salgınları, savaşlar, doğal afetler ve tropikal çevrelerde çeşitli türlerde enfeksiyonlar bu yelpazede düşünülmektedir. İnsanlarda *Acinetobacter* deride, yaralarda, gastrointestinal ve respiratuar sistem yollarında kolonize olabilmektedir (Albrecht, et al., 2006). Amerika menşeli 1987 ve 1996 yılları arasındaki süreçte raporlanmış 3447 *Acinetobacter* enfeksiyonu derlemesine göre Temmuz- Ekim ayları arasındaki dönemde diğer zamanlara göre %50'den fazla artış saptanmıştır, yaz aylarına denk gelen bu aylar arası süreçte belirgin artış saptanmaktadır. Bu durumun olası sebebi olarak ise; nemli ortam havasının ve klima ile havalanan yerlerdeki kontamine havanın etkisi sorumlu tutulmaktadır (McDonald, et al., 1999).

*A. baumannii* antimikrobiyal direnci ve çevresel dayanıklılığı nedeniyle çok yaygın gözlemlenmektedir (Falagas ME, 2007). Tüm dünya genelinde çok yoğun



antimikrobiyal direnci saptanır hale gelmiştir (Perez, et al., 2007). Asya ve Avrupa'daki yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal direnç Amerikadakine göre çok daha ağır olarak bildirilmektedir. 2004 ile 2009 yılları arasında antimikrobiyal direnç çok belirgin olarak artmıştır. 2009'daki direnç değerleri incelendiğinde seftriakson için %83.6; piperasilin tazobaktam için %82.0; seftazidim için %80.3 olarak gözlemlenmiştir. Dünya geneli literatür incelendiğinde ise direnç Afrika ve Avrupa'da belirgin miktarlarda artmıştır (Morfin-Otero & Dowzicky, 2012). Çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter Baumannii* ilk olarak 1998 yılında Tayvanda gözlenmiştir(Hsueh, et al., 2002). O dönemden itibaren Tayvan'da birçok ÇİDAB salgını gözlemlenmiştir(Wang, et al., 2003).

## 2.5. Rezistans Mekanizmaları

*Acinetobacter* izolatları *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerine kıyasla antimikrobiyal ajanlara intrinsik olarak daha az duyarlı saptanmaktadır. Son zamanlarda klinik pratikte *A. baumannii*'nin belli suşları çoğu antibiyotiğe karşı yüksek derecede dirençli gözlemlenmektedir. Antibiyotiğe karşı direnç mekanizması beta laktamaz enzimi, çoklu ilaç eflüks pompası, aminoglikozid düzenleyici enzimler, geçirgenlik defektleri ve hedef alanın değiştirilmesi gibi birçok şekilde olmaktadır (Gordon & Wareham, 2010). Farklı direnç mekanizmaları çoğunlukla farklı sınıf antibiyotikler üzerine etkili olmaktadır.

Direnç, temel olarak 3 ana mekanizma etrafında açıklanmaktadır. Bunların ilki antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimler, ikincisi bakterinin etki ettiği hedef alanına girişini engelleme, son olarak ise hücresel fonksiyonların ve hedeflerin mutasyonlara bağlı olarak değişimi şeklinde sınıflandırılmaktadır (Rice, 2006).

Enzimlerle olan antimikrobiyal direnç geliştirme mekanizması incelendiğinde, *A. baumannii*'nin tüm türlerinde nükleotidiltransferaz, fosfotransferaz, asetiltransferaz bulunmaktadır. Bu enzimler plazmid veya transpozonda taşınabilir veya integron ilişkili olabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 16 S rRNA metilasyonu *A. baumannii*'de tanımlanmıştır (armA) ve Japonya ile Kuzey Amerika'da görülmüştür. Bu direnç mekanizmasının gentamisin, tobramisin ve amikasin direncine yol açtığı araştırılmıştır(Gordon & Wareham, 2010). Beta laktamlara karşı beta laktamaz enzimi, sefalosporine karşı sefalosporinaz enzimi, karbapeneme karşı karbapenemaz enzimi *Acinetobacter baumannii*'nin sıklıkla kullandığı rezistans mekanizmalarındandır. Beta laktamazların genetik subtipleri çalışılmıştır. OXA tip 23 beta laktamazlar plazmid

üzerinde taşınmakta ve üzerinde araştırma yapılan subtiplerde coğrafik olarak Avrupa'da daha sık gözlenmektedir. Farklı tipleri kromozom üzerinde de taşınmaktadır. Yukarıda belirtilen karbapenemaz gibi enzim aktiviteleri de OXA tip beta laktamazlarda saptanmıştır. Karbapenem direncinin ortaya çıkmasında IS*Aba1* elementinin varlığının önemli rol oynadığı görülmüştür. IS*Aba1* elementi sadece *Acinetobacter baumannii*'de görülmüştür. IS element adlı yapılar *A. baumannii*'nin karbapenem hariç diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesinde de önem arz etmektedir. Yapılan araştırmalarda *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-40</sub> genleri, *bla*<sub>OXA-58</sub> ve diğer tüm *bla*<sub>OXA</sub> genlerine nazaran imipenemde daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerine neden olmaktadır. Ayrıca *bla*<sub>OXA-40</sub> geninin inaktive edilmesi karbapenem duyarlılığını ortaya çıkarmaktadır. DNA giraz ve topoizomeraz 4 enzimlerinin *gyrA* ve *parC* genleri ile modifiye edilmesi *A. baumannii*'de kinolonlara karşı dirençte tanımlanmış bir konudur(Su, et al., 2005). Tigesiklin *A. baumannii* suşlarına karşı etkin olduğu bilinen ve in vitro çalışmalarda araştırıldığında efektif olarak düşünülen bir antimikrobiyal olmasına rağmen bazı salgınlarda saptanan yüksek MİK değerleri özellikle bakteriyemilerde kullanımının tartışmalı olduğu çıkarımının yapılmasına neden olmaktadır. (Peleg, et al., 2007)

Çoklu ilaç Efluks sistemleri ile ilaçlar uzaklaştırıldığı için *Acinetobacter* türlerinin çoklu ilaç direnci geliştirmesine katkıda bulunmaktadır. ÇİD efluks sistemleri altı aileye ayrılır. Bunlar; ATP'ye bağlı kaset (ABC) ailesi, majör kolaylaştırıcı üstfamilya (MFS) ailesi, direnç-nodülasyon-bölüm (RND) ailesi, çoklu ilaç ve toksik içerik çıkarma (MATE) ailesi, SMR ailesi ve ilaç/metabolit transport edici üst-ailedir (Vila, et al., 2007). Efluks sistemleri kendi içinde farklı ailelerden oluşmaktadır. *Acinetobacter Baumannii*'de çoklu ilaç direncine yol açan direnç genleri tanımlanmış olup daha çok 86 kb bölgesinde veya adasında yoğun olarak gözlenmiştir. Bu direnç adaları(AbaR1) 45 gen içerir, bunların antibakteriyel ve antiseptik direncinden sorumlu oldukları düşünülmektedir(Vila, et al., 2007).

Dış membrandaki proteinlerdeki değişiklikler de *Acinetobacter Baumannii*'nin virülansında önemli bir yer tutmaktadır. Bu konuda literatürde *Escherichia Coli* ve *Pseudomonas Aeuruginosa* dış membran proteinleri açısından karşılaştırıldığında sefalosporin ve diğer antimikrobiyallerin permeabilitesinde farklılıklar gözlenmiştir. *A. baumannii*'nin daha az sayıda veya küçük olduğu öngörülen porinleri sayesinde çeşitli antimikrobiyalleri bahsi geçen patojenlere göre çok daha az geçirmesi durumunun söz

konusu olduğu ileri sürülmüştür. Farklı bir çalışmada da CarO olarak bilinen bir protein kaybının meropenem ve imipenem direnci ile ilişkili olduğu öğrenilmiştir (Limansky, et al., 2002). Aynı konuda OMP kaybı, DMP (Dış Membran Proteini)'lerin ekspresyonunda azalma gibi konuların da *Acinetobacter Baumannii* virülansı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (Vila, 1998).

Polimiksinlerle yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'nin polimiksinlere in vitro direnç geliştirdiği gözlemlenmiştir. Tam mekanizması aydınlatılamasa da bu konuda bakterinin LPS (Lipopolisakkarit) yapısındaki modifikasyonlar suçlanmaktadır. İlk kez 2001 yılında *A. baumannii*'ye karşı dirençli polimiksin B izolatu raporlanmış olup kolistin kullanımının artmasıyla da bu direncin dünyaya yayılmasından çekinilmektedir (Gales, et al., 2006).

## 2.6. Antimikrobiyal Tedavi

*Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık testlerine göre bireyselleştirilmiş tedaviler uygulanmalıdır. Etkili bir *acinetobacter* enfeksiyonu tedavisi için genellikle kombinasyon yapılmış bir tedavi rejimi uygulanması gerekmektedir. Antibiyotik duyarlı olarak saptanmış *A. baumannii* izolatları geniş spektrumlu sefalosporinler,  $\beta$ -laktam &  $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonu veya karbapenemler antibiyoterapilerinden biri veya bu seçeneklerden birisi ile bir aminoglikozid türevi kombinasyonu ile tedavi edilmektedir (Evans, et al., 2012). Tedavi süresi olarak ise bilinen diğer gram negatif basillerin rutin tedavi süreleri *Acinetobacter* için aynen uygulanmaktadır (Raka, et al., 2013).

*Acinetobacter baumannii*'nin tedavisinde karbapenem geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler olarak kullanılmaktadır (Turner & Greenhalgh, 2003). Karbapenem grubuna yüksek oranda rezistan olarak gözlemlenen klinik izolatlar belirlenmektedir, bu nedenle en kısa zamanda tedavi için farklı sınıf antibiyotikler veya antibiyotik kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. ÇİDAB (çoklu ilaç direnci bulunan *Acinetobacter baumannii*) ilaç direnci nedeniyle birçok ilaç *A. baumannii* için kullanılamamakta olup bu sebeple eski bir antimikrobiyal olan polimiksinin klinik kullanıma geri dönüşü ve tigesiklin gibi yeni ilaç seçenekleri sadece etkin seçenekler olarak gözükmektedir (Gordon & Wareham, 2009). Fakat tigesiklin gibi önemli bir seçenek için de direnç geliştiği yayınlarda belirlenmiştir (Giamarellou & Poulakou, 2011). Kombinasyon tedavisi olarak imipenem/sulbaktam ve kolistin ile birlikte

sulbaktam, rifampisin, sulbaktam,meropenem, imipenem, teikoplanin kullanımları ise halen çalışılmaktadır.

## 2.7. Çalışmada Kullanılan Tanımlar ve Yöntemler

### Antibiyotik duyarlılık çalışmaları

Çalışmamızda izole edilen mikrobiyolojik etkenlere antibiyotik direnci olasılığı sebebi ile in vitro duyarlılık testi çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri genel olarak 3 ana başlıkta incelenir. Birinci başlıkta agar dilüsyon, sıvı dilüsyon ve gradient metodları gibi MIC değeri çalışılan kantitatif yöntemler; ikinci başlıkta disk difüzyon testi gibi S I R değerlerinin çalışıldığı kalitatif yöntemler; üçüncü ve son başlıkta ise günümüzde daha yaygın olarak kullanılan disk difüzyon testi ile de uyumlu otomatize yöntemler incelenebilmektedir.

#### Disk difüzyon testi

A.W. Bauer, W.M. Kirby ve arkadaşları tarafından standardize edildikten sonra mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından antibiyotik duyarlılık çalışmalarında yaygın kullanır hale gelmiştir (Bauer, et al., 1966). Bu test Bauer-Kirby yöntemini temel alarak EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarafından çalışmamızda da kullanılan son haline evrilmiştir (Matuschek, et al., 2014). Bu yöntemde Mueller-Hinton agar (MHA) ve defibrine at kanı ile  $\beta$ -NAD (Nikotinamid Adenine Dinükleotid) eklenmiş MH-Fastidious (MH-F) agar kullanılır. MHA *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp gibi *Acinetobacter* spp.'in de içinde bulunduğu kolay üreyen bakterilerin; MH-F agar ise streptokoklar, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* spp., *Pasteurella multocida*, *Corynebacterium* spp.'nin disk difüzyon testi için uygun olarak saptanmıştır. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi derlemesine göre “İzole edilen etkenle antibiyotik direnç çalışmasında incelemeye uygun görülen plaklarda, inhibisyon zonlarının çapları kalite kontrol sınırları bakımından kontrol edilir ve EUCAST disk difüzyon sınır değer tabloları kullanılarak bakteri kategorize edilir. Çalışmamızda özgül bir antibiyotik için; S (Duyarlı): Tedavide büyük olasılıkla başarı sağlayacak antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur. I (Orta): Tedavi etkisi belirsiz olan bir antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur. Bu duyarlılık kategorisi, izolata bağlı bir

enfeksiyonun, ilacın fizyolojik olarak konsantre olduğu vücut bölgelerinde veya ilacın yüksek dozu kullanıldığında tedavi edilebileceğini belirtmektedir. Bu kategori küçük, kontrol edilemeyen teknik hataların yorumlamada büyük hatalara yol açmasını engelleyecek bir ‘tampon zonu’ oluşturmaktadır. R (Dirençli): İn vitroda, tedavide büyük olasılıkla başarısız olacak antibiyotik konsantrasyonu ile inhibe olan bakteri suşudur. Zon çapları EUCAST referans sınır değer tablolarına göre değerlendirmeye alınmıştır (Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2019).

Minimum inhibisyon katsayısı / Minimum bakterisidal konsantrasyon

(MİK / MBC / MIC / MBK)

İncelenen bakterinin %99.9’unu öldüren en düşük antibiyotik konsantrasyonu (mg/L veya µg/ml) olarak tanımlanan minimum inhibisyon katsayısı, antimikrobialerin etkinliğini araştırmak için kullanılır. MİK belirlendikten sonra gözle görülür üremenin olmadığı tüplerden antibiyotiksiz besiyerine pasaj yapılarak %99.9 üremeyi sonlandıran en düşük antibiyotik konsantrasyonunu belirlemek için çalışma yapılır. MBC belirleme yöntemleri olarak tüp dilüsyon (Makro tüp dilüsyon, Mikro tüp dilüsyon), E test (Plağa aktarım, İlaç inaktivasyonu -beta laktamazla-, E test boyunca üreme bölgelerinden ekim) gibi yöntemler kullanılır. MBC belirlemede belli mikrobiyolojik sorunlar olabilmektedir. Persistans fenomeni, paradoksal (eagle) etki, tolerans, fenotipik direnç bu sorunlara örnek olarak verilebilir (Kaygusuz & Töreci, 1998).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Eylül 2011 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında yatışı bulunan 647 hastadan klinik durumuna göre alınmış olan Bos Kültürü, Kan Kültürü, Steril Vücut Sıvısı Kültürü, Balgam Kültürü, İdrar Kültürü ve Yara Kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyogram sonuçları çalışılmıştır. İzole edilen etken kayıtlarından spesifik olarak *Acinetobacter baumannii* üremesi olanlar seçilmiştir. Aynı hastanın farklı zamanlara ait örneklerinden elde edilen *A. baumannii* izolatları da çalışmaya dahil edilmiştir. Klinisyenler tarafından gönderilen kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar (bioMérieux, France) ve eosin methylene blue (EMB) agara (bioMérieux, France) ekilerek 35°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İzolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testi değerlendirilmesinde “Vitek 2 sistem (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa)” ve “BD Phoenix (Becton, Dickinson Co., Sparks, Maryland, ABD)” otomatize sistemleri kullanılmıştır ve sonuçlar CLSI standartlarına göre yorumlanmıştır. İzolatların, uygunluk durumlarına göre amikasin, amoksisilin & klavulanik asit, ampisilin & sulbaktam, aztreonam, doripenem, ertapenem, fosfominin, gentamisin, imipenem, kolistin, levofloksasin, linezolid, meropenem, minosiklin, netilmisin, nitrofurantoin, penisilin G, piperasilin, sefamandol, sefaperazon & sulbaktam, sefazolin, sefepim, sefoksitin, sefotaksim, seftazidim, seftizoksım, seftriakson, siprofloksasin, tetrasiklinler, tigesiklin, tobramisin, trimetoprim & sülfametoksazol antibiyotikleri değerlendirmeye çalışılmıştır. Kontrol için *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşu kullanılmıştır.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS 22.0 ile çalışılmış olup Ki-Kare ve Fischer Kesin Ki-Kare testleri kullanılmıştır. ( $p < 0.05$ ) olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

*Acinetobacter baumannii* suşlarının sayı ve yüzde olarak izole edildikleri klinik örnek çeşitlerine göre dağılımı Tablo-2’de gösterilmiştir. Çalışmamızda *A. baumannii* suşları en yüksek sayıda Balgam ve Kan Kültürü örneklerinden izole edilmiştir.

Tablo-2: *A. baumannii* izolatlarının klinik örnek çeşitlerine göre dağılımı

KLİNİK ÖRNEK	SAYI	YÜZDE
Balgam Kültürü	353	54,5
Kan Kültürü	184	28,4
İdrar Kültürü	51	7,8
Yara Kültürü	38	6
Bos Kültürü	16	2,5
Steril Vücut Sıvısı Kültürü	5	0,8
Toplam	647	100

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinin yoğun bakım ünitelerinden elde edilen toplam 647 “*Acinetobacter baumannii*” bakterisinin S ve R değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirme de aynı hasta için farklı zamanlarda yineleyen kültür örnekleri de istatistiklere dahil edilmiştir. Tablo-3’de izole edilen *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik çeşitleri ile yapılan duyarlılık çalışmalarına göre Duyarlılık Durumları yer almaktadır.

**Tablo-3:** Antibiyotiklerin Duyarlılık Durumları

Antibiyotik	DUYARLILIKDİRENÇ	
	2011-2014 / 2015-2018	2011-2014 / 2015-2018
Amikasin	58(%27.4)/115(%26.5)	154(%72.6)/320(%73.5)
Amoksisilin & Klavulanik	5(%2.3)/0	207(%97.7)/435(%100)
Ampisilin Sülbaktam	2(%0.9)/1(%0.02)	210(%99.1)/434(%99.8)
Sefoperazon & Sülbaktam	34(%16)/0	178(%84)/435(%100)
Seftizoksım	2(%0.9)/0	210(%99.1)/435(%100)
Siprofloksasin	2(%0.9)/4(%0.9)	210(%99.1)/431(%99.1)
Kolistin	209(%98.5)/429(%98.6)	3(%1.5)/6(%1.4)
Gentamisin	39(%18.3)/93(%21.3)	73(%81.7)/342(%78.7)
Levofloksasin	3(%1.4)/2(%0.4)	209(%98.6)/433(%99.6)
Meropenem	2(%0.9)/3(%0.7)	210(%99.1)/432(%99.3)
Netilmisin	190(%89.6)/147(%33.6)	22(%10.4)/288(%66.4)
Piperasilin	1(%0.5)/1(%0.2)	211(%99.5)/434(%99.8)
Sefepim	2(%0.9)/0	10(%99.1)/435(%100)
Sefoksitin	3(%1.4)/0	209(%98.6)/435(%100)

Seftriakson	6(%2.8)/0	2 06(%97.2)/435(%100)
Seftazidim		
Tetrasiklinler	39(%18.3)/43(%9.9)	73(%81.7)/392(%90.1)
Tigesiklin	147(%69.3)/329(%75.6)	65(%30.7)/106(%24.4)
Tobramisin	192(%90.5)/143(%32.8)	20(%9.5)/292(%67.2)
Trimetoprim sülfametoksazol	81(%38)/86(%19.7)	131(%62)/349(%80.3)

2011-2014 ; 212 suş / 2015-2018 ; 435

2011-2014/ 2015-2018 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının yapılan antibiyogram sonuçlarına göre direnç(R) oranları; Amoksisilin klavulanik asit %97.7-100, ampisilin sülbaktam%99.1-99.8, sefoperazon sülbaktam %84-100, seftizoksim %99.1-100, siprofloksasin%99.1-99.1, gentamisin%81.7-78.7, levofloksasin %98.6-99.6, meropenem %99.1-99.3, piperasilin%99.5-99.8, sefepim %99.1-100,sefoksitin %98.6-100, seftriakson %97.2-100, tetrasiklin %81.7-90.1, Trimetoprim sülfametoksazol %62-83, amikasin %72.6-73.5, netilmisin %10.4-66.4, kolistin %1.5-1.4, tigesiklin %30.7-24.4, tobramisin %9.5-67 saptanmıştır. Bu direnç oranları 2011-2014/2015-2018 yıllarına göre istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; netilmisin, tetrasiklin, tobramisin ve trimetoprim sülfametoksazol için anlamlı artışların gözlemlendiği, diğer antibiyotikler için herhangi bir fark saptanmamıştır (tablo 3) .

2011-2014/ 2015-2018 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının yapılan antibiyogram sonuçlarına göre duyarlılık(S) oranları; %98.6 oranı ile kolistin en yüksek %75.6 ile tigesiklin ikinci sırada saptanırken, netilmisin, amikasin, gentamisin, tobramisin ve trimetoprim sülfametoksazol sırası ile %33.6-26.5- 21- 32.8- 19.7 olarak belirlenmiştir. Netilmisin ve tobramisinde istatistiksel olarak anlamlı azalmanın gözlemlendiği, tetrasiklin ve trimetoprim sülfametoksazol'de anlamlı olmasa da azalmanın olduğu saptanmıştır.

**Tablo-4:** Yıllara Göre Amikasin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	58(27,4)	115(26,5)	0.062	0.804
R	154(72,6)	320(73,5)		



*Acinetobacter Baumannii* suşlarının amikasin direnç ve duyarlılığı yıllara göre karşılaştırmalı olarak araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. Direnç ve duyarlılık yüzdeleri değişmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-5:** Yıllara Göre Amoksisilin & Klavulanik Asit - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	5(2,3)	0(0)	-	0,999#
R	207(97,7)	435(100)		

*Acinetobacter Baumannii* suşlarının amoksisilin klavulanik asite karşı direnci 2011-2014 ve 2015-2018 dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir. Direnç 2011-2014 yılları arasında %97.7 olarak gözlemlenmekte iken 2015-2018 yılları arasında %100 olarak bulunmuştur. ( $p>0.05$ )

**Tablo-6:** Yıllara Göre Ampisilin/sulbaktam - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	2(0,9)	1(0,02)		0,251
R	210(99,1)	434(99,8)		

*Acinetobacter Baumannii* suşlarının ampisilin/sulbaktam direnci yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiş olup direnç 2011-2014 yılları arasında %99,1 iken 2015-2018 yılları arasında %99,8 olarak bulunmuştur. ( $p>0.05$ )

**Tablo-7:** Yıllara Göre Sefoperazone-Sulbaktam - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	34(16)	0(0)	70,448	<0,01*
R	178(84)	435(100)		

*Acinetobacter Baumannii* suşlarının sefoperazon-sulbaktam kombine tedavisine karşı direnci karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde direncin yükseldiği gözlemlenmiştir. 2011-2014 yılları arasında %84 dirençli olarak gözlenmiş olup 2015-2018 yılları arasında %100 e yükselmiştir. ( $p<0,01$ )

**Tablo-8:** Yıllara Göre Seftizoxime - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	2(0,9)	0(0)	-	0,133
R	210(99,1)	435(100)	-	

Acinetobacter Baumannii suşlarının seftizoksime direnci incelendiğinde yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-9:** Yıllara Göre Siprofloksasin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	2(0,9)	4(0,9)	-	0,999#
R	210(99,1)	431(99,1)	-	

Acinetobacter Baumannii suşlarının siprofloksasin direncinin 2011-2014 ve 2015-2018 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği gözlemlenmiştir. 2011-2014 yılları ve 2015-2018 yılları arasında %99,1 dirençli olarak bulunmuştur. ( $p>0.05$ )

**Tablo-10:** Yıllara Göre Kolistin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	209(98,5)	429(98,6)	-	0,999
R	3(1,5)	6(1,4)	-	

Acinetobacter Baumannii suşlarının kolistin direnci incelendiğinde 2011-2014 yılları arasında %1.5 olarak saptanmıştır. 2015-2018 yılları arasındaki direnç %1,4 olarak görülmüştür. Direncin azalması kısmen olsa da bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik değildir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-11:** Yıllara Göre Gentamisin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	39(18.3)	93(21.3)	0.781	0,377
R	173(81.7)	342(78,7)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının gentamisin direnci incelendiğinde 2011-2014 yılları arasında direnç oranı %81,7 olarak gözlemlenirken 2015-2018 yılları arasındaki direnç %78,7 olarak bulunmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-12:** Yıllara Göre Levofloksasin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	3(1,4)	2(0,4)		0,337
R	209(98,6)	433(99,6)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının levofloksasin direnci incelendiğinde 2011-2014 yılları arasında %98,6 olduğu gözlemlenmiştir. 2015-2018 yılları arasındaki direnç %99,6 olarak gözlemlenmiş olup bu veri dünya literatüründeki direnç durumuna benzer bir durumu göstermektedir. Araştırmamızda levofloksasin direncinde istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-13:** Yıllara Göre Meropenem - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	2(0.9)	3(0,7)		0.665
R	210(99,1)	432(99,3)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının meropenem direnci incelendiğinde yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Direnç 2011-2014 yılları arasında %99,1 iken 2015-2018 yılları arasında %99.3 olarak saptanmıştır. ( $p>0.05$ )

**Tablo-14:** Yıllara Göre Netilmisin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	190(89,6)	137(31,5)	189,27	<0,001*
R	22(10,4)	298(68,5)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının netilmisin direnci araştırıldığında netilmisin direncinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı çalışmamızda gözlenmiştir. 2011-2014 yılları arasında %10,4 olan direnç 2015-2018 yılları arasında %68,5 olarak gözlenmiştir. (p<0.001)

**Tablo-15:** Yıllara Göre Piperasilin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	1(0,5)	1(0,2)	0,548	
R	211(99,5)	434(99,8)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının piperasilin direncine bakıldığında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. (p>0.05)

**Tablo-16:** Yıllara Göre Sefepim - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	2(0,9)	0(0)	0,107	
R	210(99,1)	435(100)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının sefepim direnci yıllara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artma gözlenmemiştir. (p>0.05)

**Tablo-17:** Yıllara Göre Sefoksitin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	3(1,4)	0(0)		0,204
R	209(98,6)	435(100)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının sefoksitin direnci yıllara göre istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı şekilde artma gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Tablo-18:** Yıllara Göre Seftriakson - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	6(2,8)	0(0)		0,164
R	206(97,2)	435(100)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının seftriakson direnci incelendiğinde yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. ( $p>0.05$ )

**Tablo-19:** Yıllara Göre Tetrasiklinler - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	39(18,3)	43(9,9)	9,329	P=0.002
R	173(81,7)	392(90,1)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının tetrasiklin dirençleri incelendiğinde 2011-2014 yılları arasında suşların %81,7 sinin dirençli olduğu gözlemlenirken 2015-2018 yılları arasında %90,1 dirençli olarak gözlemlenmiştir. 2011-2014 yılları ile 2015-2018 yılları arasındaki antimikrobiyal direnci istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. ( $p<0.05$ )

**Tablo-20:** Yıllara Göre Tigecycline - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	147(69,3)	329(75,6)	2,903	0,088
R	65(30,7)	106(24,4)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının tigesiklin dirençleri incelendiğinde yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. ( $p>0.05$ )

**Tablo-21:** Yıllara Göre Tobramisin - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	192(90,5)	143(32,8)	190,006	<0,001*
R	20(9,5)	292(67,2)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının tobramisin direnci incelendiğinde yıllara göre istatistiksel olarak çok anlamlı şekilde değiştiği görülmektedir. Direnç oranı çok belirgin şekilde artmış olup 2011-2014 yılları arasında %9.5 iken 2015-2018 yılları arasında %67,2 olarak gözlemlenmiştir. ( $p<0.001$ )

**Tablo-22:** Yıllara Göre Trimeth/Sulfa - Duyarlılık Durumları

	YIL		$\chi^2$	P
	2011-2014	2015-2018		
S	81(38)	86(19,7)	25,303	<0,001*
R	131(62)	349(80,3)		

Acinetobacter Baumannii suşlarının trimetoprim sulfametoksazol direnci yıllara göre incelendiğinde direncin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. 2011-2014 yılları arasında %62 dirençli suş gözlemlenirken 2015-2018 yılları arasında %80,3 dirençli olarak bulunmuştur. ( $p<0.001$ )

## TARTIŞMA

2018 de 54 ayrı makaleyi inceleyerek *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik dirençlerini toplu şekilde sunan Zhang 2018 makalesine göre değerlendirme yapar isek; elde ettiğimiz verilerden bazılarının literatüre uygun olduğu gözlemlendi. Bazılarında ise artmasını beklediğimiz direnç oranlarının azaldığı görüldü.

*Acinetobacter baumannii*'nin yıllara göre antibiyotik direnci durumu araştırıldığında OECD ülkelerinde İmipenem direnci yıllara göre 2000-2005 yılları arasında %23.8(9.7-38.0) 2006-2010 yılları arasında %51.6(34.4-68.9) 2011-2016 yılları arasında %73.9(54.8-95.6) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) İmipenem direnci bizim çalışmamızda %99.1 olarak gözlemlenmiştir. Dünya geneli direnç yüzdesine göre araştırma grubumuzdaki imipenem direnci çok daha yüksek çıkmıştır. Hastanemizdeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem direncinin yüksek olduğunu gözlemlendi. İmipenem direnci çalışmamızda yıllara göre istatistiksel anlamlı bir değişikliğe uğramamıştır.

Amikasin üzerine yapılan çalışmalarda *Acinetobacter baumannii* suşlarının amikasin direnci 2000-2005 yılları arasında %38.2(18.0-58.8) 2006-2010 yılları arasında %43.6(21.9-65.3) 2011-2016 yılları arasında %66.6(40.4-92.7) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Çalışmamızda yıllara göre ayrılmayacak şekilde araştırıldığında direnç oranı %67.6 olarak gözlenmiştir. Bu veri Zhang 2018 çalışmasındaki veriye çok yakın olarak görülmüştür. Yıllara göre dağılımda 2011-2014 ile 2015-2018 arasında direnç yüzdesinin %66.9 dan %67.9 a çıktığı ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmemiştir.

Ampisilin sulbaktam direnci incelendiğinde 2000-2005 yılları arasında %29.2(%5.6-52.8) 2006-2010 yılları arasında %44.7(%23.1-%66.1) 2011-2016 yılları arasında %72.3(%48.9-%95.8) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Çalışmamızda incelendiğinde ampisilin sulbaktam direncinin %98.2 olduğu saptanmıştır. *Acinetobacter Baumannii* suşlarının ampisilin sulbaktam direncinin dünyaya göre hastanemizde çok daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir.

Tobramisin araştırıldığında 2000-2005 yılları arasında %27.4(%13.6-%41.1) 2006-2010 yılları arasında %46.7(%21.6-%71.8) 2011-2016 yılları arasında

%62.3(%37.1-%87.5) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Tobramisin direnci araştırıldığında %43 direnç gözlenmiştir. Dünya genelinde %62.3 olan direnç hastanemizde belirgin olarak düşüktür. Tobramisin kullanımını Acinetobacter Baumannii için duyarlı olma ihtimali ve tedavi etme ihtimalinden dolayı işlevsel olduğu söylenebilir.

Seftazidim direnci 2000-2005 yılları arasında %57.3 (%37.5-%77.2) 2006-2010 yılları arasında %74.7 (%55.6-%93.8) 2011-2016 yılları arasında %81.8 (%65.4-%95.5) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Seftazidim direnci laboratuvarımızda %99.5 olarak saptanmıştır. Dünya genelindeki %81.8 olan dirence göre hastanemizde çok daha dirençli olduğu söylenebilir.

Meropenem direnci 2000-2005 yılları arasında %25.4 (%10.4-%40.2) 2006-2010 yılları arasında %55.6 (%42.9-%68.3) 2011-2016 yılları arasında %70.1 (%46.5-%93.6) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Araştırmamızda meropenem direnci %98.8 olarak gözlenmiştir. Dünya ortalamasına göre yüksek bir dirence sahip olduğumuz söylenebilir.

Piperasilin tazobaktam kombine antimikrobiyal direnci araştırıldığında 2000-2005 yılları arasında %49.9 (%25.7-%74.1) 2006-2010 yılları arasında %63.7 (%36.1-%91.4) 2011-2016 yılları arasında %80.1 (%61.0-%100) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Tablolarımızda gösterildiği şekliyle piperasilin tazobaktam direnci %77.5 olarak gözlenmiştir. SIR yöntemi son dönemde kullanıldığından önceki araştırmalarda hep duyarlılık ve dirençlilik oranları çalışılırken Intermediate alanın varlığı istatistiksel karşılaştırmayı bir miktar anlamsızlaştırmaktadır. Piperasilin tazobaktam direncinin dünya geneline göre daha düşük olduğu gözlemlenirken orta derecede dirençli olarak gözlemlenen kısım dirençli tarafına aktarılırsa hastanemizdeki A baumannii suşlarının dünya ortalamasına göre daha yüksek bir piperasilin tazobaktam direnci olduğu söylenebilir.

Sefepime karşı direnç incelendiğinde 2000-2005 yılları arasında %57.9 (%46.0-%69.8) 2006-2010 yılları arasında %65 (%46.9-%82.1) 2011-2016 yılları arasında %80.1 (%51-%100) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Sefepim direnci %99.4 olarak çalışmamızda gözlenmiştir. Dünya geneline göre daha yüksek bir direnç oranına sahip olduğumuz söylenebilir.



Tigesiklin direnci araştırıldığında 2000-2005 yılları arasında %0 2006-2010 yılları arasında %11.3(%3.1-%19.4) 2011-2016 yılları arasında %13.1 (%3.5-%22.7) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Tigesiklin direnci çalışmamızda %3.9 olarak gözlenmiştir. Bu haliyle dünya ortalamasına göre daha düşük düzeyde direnç sahibi suşların olduğu söylenebilir. Bu antimikrobiyalın çalışmada da biraz önce bahsedilen Intermediate zonun sonradan çalışılabilir olması bir kısıtlayıcı faktör, istatistiksel olarak biastır.

Acinetobacter baumannii tedavisinde en az dirençli olarak bilinen kolistin araştırıldığında 2000-2005 yılları arasında %0 2006-2010 yılları arasında %0 (%0.0-%1.0) 2011-2016 yılları arasında %1.3 (%3.5-%22.7) olarak bulunmuştur. (Xie, et al., 2018) Kolistin direnci dünyada yapılan çalışmalarla korele olarak %1.4 direnç oranı göstermiştir. Duyarlılığın en yüksek olduğu gözlemlenen kolistin Acinetobacter Baumannii tedavisinde ülkemizde de sıklıkla kullanılması çalışmamızca da uygun olarak gözlemlenmiştir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hareketsiz, nonfermentatif, oksidaz negatif, katalaz pozitif, gram negatif ve aerobik kokobasiller olarak bilinen *Acinetobacter* türleri arasında nozokomiyal patojen olma özelliği ile ön plana çıkan *A. baumannii* mikrobiyolojik etkeni yoğun bakım hastalarında artan enfeksiyon ve antimikrobiyal direnç oranları sebebi ile önemli bir etken haline gelmiştir.

Eylül 2011 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı bulunan toplam 647 hastadan klinik durumuna göre alınmış olan Bos Kültürü, Kan Kültürü, Steril Vücut Sıvısı Kültürü, Balgam Kültürü, İdrar Kültürü ve Yara Kültürü örneklerinden izole edilen *Acinetobacterbaumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda 4 yıllık olarak iki zaman diliminde veriler incelendiğinde direnç oranları Amoksisilin klavulanik asit %97.7-100, ampisilin sülbaktam %99.1-99.8, sefoperazon sülbaktam %84-100, seftizoksim %99.1-100, siprofloksasin %99.1-99.1, gentamisin %81.7-78.7, levofloksasin %98.6-99.6, meropenem %99.1-99.3, piperasilin%99.5-99.8, sefepim %99.1-100, sefoksitin %98.6-100, seftriakson %97.2-100, tetrasiklin %81.7-90.1, trimetoprim sülfametoksazol %62-83, amikasin %72.6-73.5, netilmisin %10.4-66.4, kolistin %1.5-1.4, tigesiklin %30.7-24.4, tobramisin %9.5-67 saptanmıştır. 2011-2014 ve 2015-2018 yılları arasında izole edilen suşların birbiri ile karşılaştırılması sonucunda sefoperazon-sülbaktam, netilmisin, tetrasiklinler, tobramisin ve trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiklerine karşı saptanan direncin istatistiksel olarak anlamlı artışı saptanmıştır ve bu artış tobramisin ajanında olduğu gibi %9.5 seviyelerinden %67.2 seviyelerine çıkabilmiştir. Bu durum sebebi ile *Acinetobacter* türleri gibi direnç sorunu belirgin ve hızlı değişkenlik gösterebilen mikrobiyolojik etkenler için kısa zaman aralıkları ve sayıca fazla suşun değerlendirildiği destekleyici çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

*Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyogram sonuçlarına göre duyarlılık oranı en yüksek olarak %98.6 ile kolistin ve %75.6 ile tigesiklin için saptanmıştır. Bu ajanlar literatürde olduğu gibi çalışmamız için de halen en belirgin ve tedaviye en yüksek cevabın alınabileceği antimikrobiyaller olarak göze çarpmaktadır.

*Acinetobacter* türlerinin tedavisinde bir seçenek olma olasılığı bulunan karbapenem türevi antibiyotiklerin çalışmamızda değerlendirilen suşlar için literatürde yer alan oranlara göre belirgin yüksek (imipenem için %99,1- %99,3) direnç oranları saptanmış olup antibiyogram ile duyarlılık çalışılmadan tedavi rejimi ayarlanması ya da kombine tedavilerde bu sınıftaki antibiyotiklerin yer almaması gerekliliği tarafımızca önerilmektedir.

*Acinetobacter* türlerinin etken olduğu enfeksiyonların klinik tedavisinde antibiyotik direnç ve duyarlılık durumunun belirgin değişkenlik gösterebilmesi sebebi ile izole edilen *Acinetobacter* suşu özelinde antibiyogram çalışması yapılarak duyarlılık değerlendirilmeli ve tedavide seçilecek ajanların kararı bu yönlendirmenin ışığında verilmelidir.

## 6. KAYNAKLAR

- Albrecht, M. ve diğeri, 2006. Impact of Acinetobacter infection on the mortality of burn patients.. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):546. .
- Antunes, L., Imperi, F., Carattoli, A. & Visca, P., 2011. Deciphering the multifactorial nature of Acinetobacter baumannii pathogenicity.. *PLoS One.* 6:e22674..
- Aranda, J. ve diğeri, 2011. Acinetobacter baumannii RecA protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence.. *J Bacteriol.* 193:3740–3747.
- Aşık, G., 2011. Acinetobacter baumannii Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar.
- Bassetti, M., Ginocchio, F. & Mikulska, M., 2011. New treatment options against gram-negative organisms.. *Crit Care.* 15:215. doi: 10.1186/cc9997..
- Bauer, A. W., Kirby, W. M. M. & J. C. Sherris, M. T., 1966. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *American Journal of Clinical Pathology, Volume 45, Issue 4\_ts, April 1966, Pages 493–496.*
- Baumann, P., Doudoroff, M. & Stanier, R., 1968. A study of the Moraxella group. II. Oxidative-negative species (genus Acinetobacter).. *J Bacteriol.* 1968 May;95(5):1520-41..
- Beijerinck, M., 1911. Über Pigmentbildung bei Essigbakterien. *Centr Bakteriolog Parasitenk Abt* 167-76..
- Bernards, A., Toorn, J. v. d., Boven, C. v. & Dijkshoorn, L., 1996. Evaluation of the ability of a commercial system to identify Acinetobacter genomic species.. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:303-8..

Bou, G. ve diğeri, 2000. PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

Brisou, J. & Prevot, A., 1954. [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group] *Ann Inst Pasteur (Paris)* ;86:722–8..

Brossard, K. & Campagnari, A., 2012. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells.. *Infect Immun.* 80:228–233..

Cerqueira, G. & Peleg, A., 2011. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity.. *IUBMB Life.* ;63:1055–60. doi: 10.1002/iub.533..

Choi, C. H. ve diğeri, 2008. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. *Cell Microbiol.* 10:309–319..

Choi, C. ve diğeri, 2005. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells.. *Cell Microbiol* 7(8): 1127-38..

D'Agata, E., 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, 2012.

Dijkshoorn, L., Nemec, A. & Seifert, H., 2007. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 5:939–951..

Donabedian, H., 2003. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases.. *J Infect* 2003; 46(4): 207-14..

Dorsey, C., Beglin, M. & Actis, L., 2003. Detection and analysis of iron uptake components expressed by *Acinetobacter baumannii* clinical isolates.. *J Clin Microbiol* 2003; 41(9): 4188-93..

Eijkelkamp, B., Hassan, K., Paulsen, I. & Brown, M., 2011. Investigation of the human pathogen *Acinetobacter baumannii* under iron limiting conditions. *BMC Genomics*. 12:126..

Evans, B., Hamouda, A. & Amyes, S., 2012. The Rise of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*.. *Curr Pharm Des*..

Falagas ME, K. E., 2007. *The changing global epidemiology of Acinetobacter baumannii infections: a development with major public health implications. Clin Microbiol Infect. 13:117–119..* basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor

Fournier, P. & H, R., 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 42:692–699..

Fournier, P. ve diğeri, 2006. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*. 2:e7. doi: 10.1371/journal.pgen.0020007..

Fuqua, C., Parsek, M. & Greenberg, E., 2001. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing.. *Annu Rev Genet* 2001; 35: 439-68..

Gaddy, J. & Actis, L., 2009. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation.. *Future Microbiol*; 4(3): 273-8..

Gales, A., Jones, R. & Sader, H., 2006. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54,731 clinical isolates of

gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect.*

Giamarellou, H. & Poulakou, G., 2011. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline.. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* (2011). , 7(11), 1459-70..

Gordon, N. & Wareham, D., 2009. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 63:775–780..

Gordon, N. & Wareham, D., 2010. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 35:219-26..

Hsueh, P. ve diğerleri, 2002. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 8:827–832..

Iraz, M., Ceylan, A. & Akkoyunlu, Y., 2012. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi. *Ankem Derg.* 26(2): 80-5..

Kaygusuz, A. & Töreci, K., 1998. Antibiyotik Tedavisinde Önemli Olabilecek Parametreler.

Kempf, M. & Rolain, J., 2012. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options.. *Int J Antimicrob Agents.* 39(2), 105-14..

Lee, H. ve diğerleri, 2008. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces.. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jan;14(1):49-54. Epub 2007 Nov 13..

Lee, J. ve diğeri, 2006. Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells.. *Res Microbiol*. 2006 May;157(4):360-6. Epub 2005 Nov 2..

Limansky, S., Mussi, M. & Viale, A., 2002. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance.. *J Clin Microbiol* 2002;40:4776-8..

Looveren, M. V. & Goossens, H., 2004. *Antimicrobial resistance of Acinetobacter spp. in Europe*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:684–704..  
basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor

Matuschek, E., Brown, D. & Kahlmeter, G., 2014. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories.. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Apr;20(4):O255-66. doi: 10.1111/1469-0691.12373..

McDonald, L., Banerjee, S. & Jarvis, W., 1999. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996.. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1133..

Ming-Feng Lin, C.-Y. L., 2014. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside *World J Clin Cases*; 2(12): 787–814..

Moffatt, J. ve diğeri, 2010. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. 54:4971–4977..

Morfin-Otero, R. & Dowzicky, M., 2012. Changes in MIC within a global collection of *Acinetobacter baumannii* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, 2004 to 2009. *Clin Ther*. 34:101–112..

O'Hara, C., 2006. Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST system and NID panel for identification of Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, and commonly isolated nonenteric gram-negative bacilli.. *J Clin Microbiol* 44:928-33..



- Peleg, A., Adams, J. & Paterson, D., 2007. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2065-9..
- Peleg, A., Seifert, H. & Paterson, D., 2008. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 21:538–82. doi: 10.1128/CMR.00058-07..
- Perez, F. ve diğeri, 2007. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 51:3471–3484..
- Poirel, L., Bonnin, R. & Nordmann, P., 2011. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species.. *IUBMB Life.* 2011 Dec;63(12):1061-7. doi: 10.1002/iub.532. Epub 2011 Oct 12..
- Raka, L. ve diğeri, 2013. Chapter 5: *Acinetobacter*. %1 içinde <http://dx.doi.org/10.5772/55618>. basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor
- Rice, L., 2006. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.. *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 1; 43 Suppl 2():S100-5..
- Rice, L., 2008. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 197:1079–81. doi: 10.1086/533452..
- Seifert, H. & Dijkshoorn, L., 2008. Overview of the microbial characteristics, taxonomy, and epidemiology of *Acinetobacter*.. %1 içinde basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor
- Seifert, H., Strate, A. & Pulverer, G., 1995. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality.. *Medicine (Baltimore).* 1995 Nov;74(6):340-9..

- Shea, O. M., 2012. Acinetobacter in modern warfare.. *Int J Antimicrob Agents*. 39(5), 363-75..
- Su, X. ve diğ erleri, 2005. AbeM, an H<sup>+</sup>-coupled Acinetobacter baumannii multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters..
- Tomaras, A., Dorsey, C., McQueary, C. & Actis, L., 2008. Molecular basis of Acinetobacter virulence and pathogenecity. %1 içinde *Acinetobacter Molecular Biology*. Norfolk, UK.: Caistr Academic Press, pp. pp: 265-97.
- Towner, K., 2009. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 73(4): 355-63..
- Turner, P. & Greenhalgh, J., 2003. The activity of meropenem and comparators against Acinetobacter strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect*. 9:563–567..
- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2019. <https://www.tmc-online.org/?action=sayfa&id=29>. [Çevrimiçi].
- Vila, J., 1998. Mechanisms of antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii. *Rev Med Microbiol* 9:87-97..
- Vila, J., Marti, S. & Sanchez-Cespedes, J., 2007. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 59, Issue 6, June 2007, Pages 1210–1215, <https://doi.org/10.1093/jac/dk1509>.
- Visca, P., Seifert, H. & Towner, K., 2011. Acinetobacter infection--an emerging threat to human health. *IUBMB Life*. 2011;63:1048–1054..
- Wang, S. ve diğ erleri, 2003. Healthcare-associated outbreak due to pan-drug resistant Acinetobacter baumannii in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 53:97–102..

Xie, R. ve diğeri, 2018. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg Microbes Infect.* 2018 Mar 14;7(1):31. doi: 10.1038/s41426-018-0038-9..

Zimble, D. ve diğeri, 2009. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*.. *Biometals.* 2009 Feb;22(1):23-32. doi: 10.1007/s10534-008-9202-3. Epub 2009 Jan 7..

