TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *A. baumannii* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNDE ROL OYNAYAN İNTEGRONLARIN VARLIĞI VE TİPLENDİRİLMESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nevin ERTEKİN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fikret ŞAHİN

2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbı Mikrobiyoloji Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Klinik Örneklerden İzole Edilen ACINETOBACTER BAUMANNII Suşlarının Antibiyotik Direncinde Rol Oynayan İntegronların Araştırılması" başlıklı, Dr.Nevin ERTEKİN'ın bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/05/2012

Ünvanı, Adı, Soyadı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Aydın KARAARSLAN Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Ünvanı, Adı Soyadı
Doç.Dr. Fikret ŞAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbı Mikrobiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Ünvanı, Adı Soyadı
Doç.Dr. İştar DOLAPÇI
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbı Mikrobiyoloji Anabilim/Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımını ve desteğini esirgemeyen her konuda bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, değerli danışmanım Sayın Doç.Dr. Fikret Şahin'e,

Çalışmam süresince materyal toplamam konusunda bana yardımcı olan İbn-i Sina Hastanesi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvar Sorumlusu Prof. Dr. Devran Gerçeker'e, sorumlu biyolog ve laborantlarına, moleküler yöntemin uygulanmasında deneyimlerini paylaşan ve, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Veteriner Hekim Buse Türegün'e,

Birlikte uyum içinde çalışmaktan keyif aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri, araştırma görevlileri ve personeline,

Başarılarımın esas kaynağı olan ve bugünlere gelmemde gösterdikleri özveri, sabır, anlayış ve tüm zor zamanlarımda desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nevin ERTEKİN
Ankara-2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. *ACINETOBACTER* CİNSİ BAKTERİLER 3
2.1.1. Tarihçe 3
2.1.2. Taksonomi 4
2.1.3. Morfolojik, Kültürel ve Metabolik Özellikleri 4
2.1.4. Klinik Önemi Olan Türler 5
2.1.5. Klinik Örneklerden İzolasyon 5
2.1.6. Patogenez ve Virülans 6
2.1.7. Epidemiyoloji 8
2.1.7.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar 8
2.1.7.2. Mevsimsel Değişiklik 11
2.1.7.3. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar 11
2.1.7.4. Askeri Personel 12
2.1.7.5. Afetler 13
2.1.8. Klinik Görünümler 13
2.1.8.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları 14
2.1.8.2. Bakteriyemi 14
2.1.8.3. Menenjit 14
2.1.8.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları 15
2.1.8.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları 15
2.1.8.6. Diğer Enfeksiyonlar 16
2.1.9. Korunma ve Kontrol 16
2.1.10. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları 17

2.1.10.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları 19
2.1.10.1.1. Enzimatik Mekanizma 19
2.1.10.1.1.1. Sınıf A Beta-laktamazlar 20
2.1.10.1.1.2. Sınıf B Beta-laktamazlar 21
2.1.10.1.1.3. Sınıf C Beta-laktamazlar 21
2.1.10.1.1.4. Sınıf D Beta-laktamazlar 22
2.1.10.1.2. Dış Membran Proteinlerinin Yapısında ve Sayısında Değişiklik 22
2.1.10.1.3. Penisilin Bağlayan Proteinlerde Değişiklik 23
2.1.10.1.4. Effluks Pompaları 23
2.1.10.2. Kinolonlara Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları 23
2.1.10.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları 24
2.1.10.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları 25
2.1.10.5. Polimiksinlere Karşı Direnç Mekanizmaları 25
2.1.10.6. Tigesiklin Direnci 26
2.1.10.7. Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları 26
2.1.11. Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* Tanımı 27
2.1.12. Tedavi Stratejileri 27
2.1.13. Kombinasyon Tedavisi 28
3.1. *ACINETOBACTER* SPP. İZOLATLARI (ÇALIŞMA GRUBU) 29
3.2.1. Konvansiyonel Yöntemler 29
3.2.2. Otomatize İdentifikasyon Yöntemi 29
3.3. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ 30
3.3.1. Vitek 2 Sistemi 30
3.4. BAKTERİYEL GENOMUN EKSTRAKSİYONU 31
3.4.1. Gereçler 31
3.4.1.1. Besiyerleri 31
3.4.2. Araçlar 31
3.4.3. Malzemeler 32
3.4.4. Yöntem 32
3.5. BAKTERİYEL DNA'NIN AMPLİFİKASYONU 33
3.5.1. Gereçler 33

3.5.2. Araçlar 34
3.5.3. Malzemeler 34
3.5.4. Yöntem 35
3.6. JEL ELEKTROFOREZİ 36
3.6.1. Agaroz Jel (%1.5) 36
3.6.2. TBE x 5 Tamponu 36
3.6.3. TBE x 1 Tamponu 37
3.6.4. Elektroforez Jelinin Hazırlanması 37
3.6.4.1. Yöntem 37
3.7. JEL EXTRAKSİYON PROTOKOLÜ 38
3.7.1. Gereçler 38
3.7.2. Araçlar 38
3.7.3. Yöntem 39
3.8. PZR ÜRÜNLERİNİN KESİLMESİ 39
3.8.1. Gereçler 39
3.8.2. Araçlar 40
3.8.3. Yöntem 40
4. BULGULAR 41
5. TARTIŞMA 45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 51
ÖZET 52
SUMMARY 53
KAYNAKLAR 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
CLSI : Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
ÇİD : Çoklu ilaç direnci
d*hfr* : Dihidrofolat redüktaz
DNA : Deoksiribonükleik asit
HIV : İnsan İmmün Yetmezlik Virusu
EMB : Eosin metilen blue agar
IDSA : Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Birliği
IS : İnsersiyon sekansı
IM : İntermediate
GN : Gram negatif
GSBL : Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz
KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MBL : Metallo Beta-Laktamazlar
$MgCl_2$: Magnezyum klorür
MiK : Minimum inhibitör konsantrasyon
µl : Mikrolitre
ml : Mililitre
mRNA : Haberci ribonükleik asit
MYSTIC : Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama
OMP : Dış membran proteni
PFGE : Pulsed Field Gel Electrophoresis
PBP : Penisilin Bağlayan Protein
PDR : Pan-drug Rezistans
PIP/TAZ : Piperasilin /Tazobaktam
PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu
rRNA : Ribozomal ribonükleik asit
Taq : Thermus aquaticus
tRNA : Transfer ribonükleik asitleri
TBE : Trisbase boric acid- Ethylenediaminetetraacetic acid
UVP : Ultraviyole transillüminatör
VAP : Ventilatör ilişkili pnömoni
YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Acinetobacter* enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri 10

Tablo 2. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri 20

Tablo 3. *A. baumannii* suşlarının CLSI tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları 30

Tablo 4. *A.baumannii* suşlarının izole edildikleri materyaller ve görülme oranları 41

Tablo 5. *A.baumannii* izolatlarının gönderildikleri kliniklere göre dağılımı 42

Tablo 6. Test edilen 50 *Acinetobacter* suşunun integron pozitiflikleri ile antibiyotik duyarlılıkları arasındaki ilişki 44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1a,b. Klinik *Acinetobacter* izolatları arasındaki integronların PZR ile belirlenmesi..... 42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gram-negatif ajanlarla enfeksiyon, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu ajanlardan biri de *Acinetobacter* türleridir. *Acinetobacter baumannii*, toplum kökenli ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen bir ajandır. *Acinetobacter* cinsi bakteriler 1970'lerden itibaren nozokomiyal patojen olarak bilinmelerine rağmen, yıllarca çok az ilgi çekmişlerdir (Gündeş ve Vahaboğlu, 2003). Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Birliği (The Infectious Diseases Society of America, IDSA). *A.baumannii*'yi sağlığımızı tehdit eden en önemli yedi patojen içine sokmuştur (Talbot, ve ark., 2006). *Acinetobacter spp.*'yi önemli kılan, bilinen tüm antibiyotik sınıflarına dirençli olabilmesinin yanında, yeni antibiyotik direnç determinantlarını kazanmaktaki olağanüstü kapasitesidir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

A.baumannii, 1970'lerde en çok hastaneden kazanılmış pnömonilere yol açarken, günümüzde buna ek olarak idrar yolu, santral sinir sistemi, deri-yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında da gözlenmektedir (Peleg, 2008). Antibiyotik direnci, hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi geniş-spektrumlu beta-laktamlar, aminoglikozidler ve florokinolonları da kapsayan çoklu ilaç dirençli (ÇİD) fenotipler nedeniyle çoğu zaman güçlükle yapılmaktadır. Bu durumda tercih edilecek ilaç karbapenemlerdir. Ancak karbapenem-dirençli *A.baumannii* suşları dünyada gittikçe artan oranlarda hastanede yatan hastalardan izole edilmektedir ve bazı hastalarda yüksek morbidite ve mortalite nedenidir (Dy, 1999). *Acinetobacter spp.*, hastane enfeksiyonlarının %3-20'sinden sorumludur (Gündeş ve Vahapoğlu, 2003).

Acinetobacter enfeksiyonlarında mortalite oranı, hastanın yattığı servisin özelliğine ve patojenin virulansına bağlı olarak %5 ile %54 aralığında değişim göstermektedir. *Acinetobacter* bakteriyemisinde mortalite %7.8 olarak tespit edilmiştir. Ancak bakteriyeminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptanmıştır (Poutanen, 1997).

Acinetobacter'in özellikle dirençli türlerinde, tedavi seçeneğinin az olması, kolonizasyonun genelde invaziv enfeksiyona öncülük etmesi, sıklıkla salgınlara neden olması, salgınların önlenmesinin zor ve mortalitesinin yüksek olması nedeni ile hastanelerde *Acinetobacter* kolonizasyonu/enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlem alınması büyük önem taşımaktadır.

A.baumannii'nin antibiyotik direnç mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalarda, dirençten sorumlu genlerin taşınabilir plazmidler ve transpozonlar üzerinde yer aldığı gösterilmiştir (Oh, 2002; Gaur, 2007). Son yıllarda integronlar üzerinde yerleşen genlere bağlı yeni bir direnç mekanizması ortaya konulmuştur. İntegronlar, antibiyotik direncini kodlayan gen kasetlerini içeren, hareketli, transpozon benzeri genetik elemanlardır. İntegronların yeni bir bakteriye transferi ya da direnç genlerini kodlayan gen kasetlerinin insersiyonu, ÇİD'li şuşların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu gen kasetlerinin insersiyon ya da delesyonu, integraz ailesine bağlı bölgeye özel rekombinazlar aracılığıyla olmaktadır. İntegraz gen dizilerine bakılarak bugüne kadar 6 tip integron tanımlanmış olmakla birlikte, *Acinetobacter* de dahil olmak üzere gram-negatif bakterilerin klinik izolatlarında sıklıkla sınıf I, II ve III integronlara rastlanılmaktadır (Gallego ve Towner, 2001; Oh, 2002; Turton, 2005; Gaur, 2007). Bu araştırmanın amacı hastane enfeksiyonuna etkeni olarak belirlenmiş çeşitli klinik izolatlardan izole edilen 50 *A. baumannii* suşlarında integron taşıma sıklığının PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile araştırılması, tesbit edilen integronların restriksiyon enzim kesim yöntemi ile tiplendirilmesi (integron sınıflarının belirlenmesi) ve integron taşıyıcılığı ile antibiyotik direnç paterni arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. İntegronlar antibiyotik direnç genlerinin dağılımında ve suşların nozokomiyal yayılımında önemli rol oynamaktadır. İntegronların polimeraz zincir reaksiyonu PZR yöntemi ile araştırılması, *A.baumannii* izolatlarının epidemik potansiyelini ortaya koymada hızlı, basit ve etkili bir teknik olarak görünmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *ACINETOBACTER* CİNSİ BAKTERİLER

2.1.1. Tarihçe

Acinetobacter'ler ilk defa 1896 yılında, morfolojik özelliklerine ilk kez dikkat çeken iki bilim adamının adlarına ithafen "Morax-Axenfeld basilleri" olarak adlandırılmışlardır (Bergogne–Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter* 1911 yılında Beijerinck tarafından topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calco-aceticus* olarak isimlendirilmiş, 1939 yılında DeBord'un gram-negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle tanımlanmıştır (Schreckenberger, 2003; Munoz-Price ve Weinstein 2008; Bahar ve Esen, 2008). Brisou ve Prevat 1954 yılında benzer morfolojik özellikler gösteren mikroorganizmalar arasında bazılarının hareketsiz olduklarını göstermişler ve Yunanca hareketsiz anlamına gelen "Akinetos" sözcüğünden esinlenerek bu bakterilere "*Acinetobacter*" adını vermişlerdir (Winn, 2006). *Acinetobacter* türleri günümüze kadar 15'in üzerinde farklı jenerik isimle adlandırılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri *Bacterium anitratum, Herellea Vaginicola/Mima polymorpha, Achromobacter, Alcaligenes, Micrococcus calcoaceticus, B5W Moraxella inglucidolytica* ve *Moraxella lwoffii*'dir (Bergogne-Berezin ve Towner 1996; Gospodarek, 2000).

1968 yılında Bauman ve arkadaşları *Acinetobacter* kökenlerinin biyokimyasal ve morfolojik özelliklerini ayrıntılı olarak ortaya koymuşlar, ardından 1971'de bu bakteriler *Moraxellaceae* ailesi içinde *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflamadaki yerini almışlardır. Bu cins içinde tanımlanan ilk tür *Acinetobacter calcoaceticus* olmuştur. 1986 yılında Bouvet ve Grimont DNA-DNA hidribizasyon yöntemini kullanarak *Acinetobacter* cinsi üyelerini 12 tipe ayırmışlardır (Bouvet ve Grimont 1986).

2.1.2. Taksonomi

Son taksonomik verilere göre *Acinetobacter* cinsi üyeleri, DNA rRNA hibridizasyonu ve 16S rRNA sekans analizi kullanılarak yapılan filogenetik çalışmalara göre *Gammaproteobacteria* takımında, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* ve ilgili mikroorganizmaları kapsayan *Moraxellaceae* ailesi içinde sınıflandırılmaktadır (Rossau R, 1991). Günümüzde *Acinetobacter* cinsi içinde DNA hibridizasyon çalışmalarına göre 31 genomik tür tanımlanmıştır (Gerner-Smidt, 1992). Bunlardan 17'si isimlendirilmiştir (Peleg, 2008). *A.calcoaceticus, A. baumannii, Acinetobacter genomik tür 3TU ve Acinetobacter genomik tür 13TU*, birbirlerine çok benzerlik gösterdiklerinden ve fenotipik olarak ayırt etmek oldukça zor olduğundan, *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleks olarak adlandırılırlar (Gerner-Smidt, 1992; Tognim, 2006).

2.1.3. Morfolojik, Kültürel ve Metabolik Özellikleri

Acinetobacter suşları çoğunlukla kapsüllü, hareketsiz, zorunlu aerob, gram-negatif bakterilerdir (Janssen, 1997; Zeana, 2003; Falagas, 2006). Morfolojik özellikleri mikroorganizmanın üreme fazına göre değişkenlik göstermektedir. *A. baumannii,* yaklaşık 1–1.5µm x 1.5-2.5 µm boyutlarında Gram negatif kok, ilk izolasyonda ve bir günlük taze kültürlerinde kokobasil formunda olup, subkültürlerinde veya penisilinli ortamda üreditklerinde basil şeklinde görülür (Koneman, 1997; Schreckenberger, 2003). Üremek için bir üreme faktörüne ihtiyaç duymayıp 30 – 35°C'de ürerler (Bilgehan**,** 1995; Gerçeker, 1999). Katalaz pozitif, oksidaz negatif, DNaz negatif, nonfermantatif bakterilerdir (Allen ve Hartman; 2006). Fimbriaları vardır. Negatif oksidaz testi *Acinetobacter* kökenlerini diğer nonfermentatif bakterilerden ve gram boyamasında sıklıkla karıştırıldıkları *Neisseria, Moraxella ve Kingella*'dan ayrımını sağlayan hızlı bir test vazifesi görmektedir. *Acinetobacter* türleri özellikle kan kültür şişelerinden hazırlanan direkt yaymalarda kristal viyoleyi tutmaya yatkındırlar ve gram-pozitif kok görünümünde olabilecekleri bildirilmiştir (Peleg, 2008).

Enterobakterlerden anaerobik şartlarda üremememesi ve nitratları redükte etmemesi ile kolayca ayrılabilirler (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

2.1.4. Klinik Önemi Olan Türler

Acinetobacter kökenleri klinik laboratuvarlara gelen örneklerden izole edilen en sık ikinci nonfermentatif gram-negatif bakterilerdir (Schreckenberger, 2003). İnsanlardan en sık izole edilen tür *A.baumannii'dir* (Koneman, 1997). *Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter haemolyticus, Acinetobacter johnsonii, genomospecies 3 ve genomospecies 6* diğer sık izole edilen türlerdir (Seifert, 1993; Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter ursingii* hastanede yatan hastalarda bakteriyemi veya sepsis nedeni olabilmektedir (Nemec, 2001). Toplumdan edinilmiş *Acinetobacter radiorezistens* bakteriyemisi Human Immun Yetmezlik Virusu (HIV) pozitif bir hastada rapor edilmiştir (Schreckenberger, 2003). Sağlıklı insanlarda yaklaşık %25 oranında flora bakterisi olarak bulunduklarından, nadir görülen *Acinetobacter* kökenleri izole edildiğinde enfeksiyon tanısı klinik bulgulara ve aynı hastadan aynı kökenin tekrarlayan izolasyonuna bağlı olarak konulmalıdır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Fillaux, 2006).

Yurdumuzda bu bakteriyle enfeksiyonların oluştuğunu ilk defa Çetin ve Töreci bildirmişlerdir (Unat EK, 1986).

2.1.5. Klinik Örneklerden İzolasyon

Acinetobacter kökenleri nutrient agar, tryptik soya agar, eozin metilen blue (EMB) ve kanlı agar gibi yaygın kullanılan besiyerlerinde kolayca üreyebilmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Besiyerinin zenginliğine göre de özelliklerinin değişim gösterdiği *Acinetobacter* kolonileri, genellikle 1-2 mm çapında, opak bazen mukoid, pigmentsiz, kubbe şeklinde, yüzeyleri oyuk veya düz olabilirler (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Birçok suş MacConkey agarda renksiz veya hafif pembemsi, EMB agarda mavi renkli, gri merkezli koloniler yapmaktadır

(Koneman,1997; Schreckenberger, 2003). Kontamine klinik örneklerden izolasyonunda diğer mikroorganizmaların çoğalmasını baskılayan ayırıcı ve seçici besiyerleri kullanılabilir (Schreckenberger, 2003; Mandel, 1964; Jawad, 1994). Bu amaçla diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden bromkrezol moru, safra tuzları, bazı şekerleri içeren Herellea agar, bazı antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium (LAM) ve Hilton's agar kullanılmaktadır (Akdeniz, 2002**;** Akdeniz ve Ünlü, 2004). Az sayıda bakterinin bulunabileceği çevre ortamlarından alınan kültürlerde amonyum veya nitrat tuzları içeren çoğaltıcı sıvı mineral besiyerleri kullanılabilir (Arda, 2000; Andreoli, 2001).

Acinetobacter standart kültürlerden kolaylıkla izole edilebilir, ancak diğer gram-negatif basillere göre rölatif olarak biyokimyasal testler açısından reaktiftir değildir (Munoz-Price ve Weinstein, 2008). Rutin laboratuvar koşullarında biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır. Bu ayrımda glikoza 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 yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir (Bonomo ve Szabo, 2006**).** 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 (Holt, 1994).

2.1.6. Patogenez ve Virülans

Acinetobacter cinsi bakterilerin virülans po1tansiyelleri düşük olduğundan konak savunma mekanizması normal olanlarda enfeksiyon oluşturması oldukça kısıtlıdır. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarına neden olurlar (Speller ve Humphreys, 1998; Taşova, 1999). Antibiyotik kullanma alışkanlıkları ve çevresel faktörlerin katkısı ile antibiyotik direnci hastaneler, şehirler ve ülkeler arasında farklılık göstermektedir (Speller ve Humphreys, 1998; Taşova, 1999).

Acinetobacter sepsisinin semptomlarından in vivo endotoksin üretimi sorumludur. (Bahar ve Esen, 2002). Fakat lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir (Bergogne –Berezin ve Towner, 1996).

Acinetobacter kökenlerinin patojenitesi düşük olmasına rağmen çeşitli virulans faktörleri tanımlanmıştır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996**;** Leblebicioğlu, 2007).

i) Polisakkarit kapsül: L-ramnoz, D-glukoz, D-mannoz ve D-glukoronik asitten oluşur. Bakteri yüzeyinin hidrofilik özelliğini sağlar ve fagositozdan korur. Selektif kompleman eksikliği olan bireylerde enfeksiyona yatkınlık yaratabilir (Chu, 1999; Akata, 2006). Damar içi kateter, trakeal kanül gibi yüzeylere tutunmayı kolaylaştırır (Kaplan, 1985).

ii) Fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit: İnsan epitel hücrelerine bağlanmayı sağlar (Rosenberg, 1982; Lee, 2006).

iii) Lipopolisakkarit ve Lipid A: Dokulardaki lipidleri yıkan enzimler üretirler (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Hücre duvarında bulunan lipid A potansiyel toksik etki göstererek patojeniteyi arttırır.

iv) Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli virulans faktörlerindendir. Bazı *Acinetobacter* türlerinin dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri gösterilmiştir (Echenique, 1992; Actis 1993).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antibiyotik direnci sağlayan PER-1 geninin virülansı arttırdığı ve klinik olarak daha ölümcül enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (Bergogone-Berezin ve Towner, 1996; Goel ve Kapil, 2001; Vahapoğlu, 2001; Bahar ve Esen, 2008).

2.1.7. Epidemiyoloji

Acinetobacter cinsi bakteriler, yaşamlarını sürdürebilmek için gereksinimlerinin az olması ve çeşitli karbon kaynaklarını kullanabilme avantajları nedeniyle doğada toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedirler (Simor, 2002; Bayat, 2003; Agodil, 2006).

*Acinetobacter'*lerin, sağlıklı erişkinlerin %8–25'inde normal cilt florasında, %25'inde dışkı florasında, kısa süreli olarak bulunabildikleri belirlenmiştir (Hasçelik, 2002). Özellikle koltuk altı, kasık ve parmak arası gibi nemli bölgelere yerleşirken, nadiren ağız boşluğu ve solunum yollarında da bulunabilirler (Gündeş ve Vahaboğlu, 2003).

2.1.7.1. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar

Acinetobacter' lerin diğer mikroorganizmalara kıyasla, kuruluğa dayanıklı olmaları, farklı ısı ve pH ortamlarında canlı kalabilmeleri gibi özellikleri, cansız yüzeylerde günlerce barınabilmelerini sağlamakta ve böylece salgın oluşturabilmektedirler (Seifert, 1994; Simor, 2002; Alp, 2006; Fillaux, 2006). Ayrıca bazı kökenler antiseptiklere de direnç göstermektedir (Lim ve Webb, 2000). Hastaneye yatırılmış bireylerde salgın dönemlerinde boğaz kültürlerinde %7–18, trakeostomi sürüntülerinde %45 *Acinetobacter* kolonizasyonu bildirilmiştir (Aktaş, 2004). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastaların dışkılarında ÇİD'li *Acinetobacter* türleri izole edilmiştir (Schreckenberger, 2003; Bahar ve Esen, 2008). Bu durum en çok hastane personelinde derideki kalıcı taşıyıcılığa bağlanmaktadır (Bahar ve Esen, 2008; Allen ve Hartman, 2005).

Acinetobacter türleri hastane personelinin derisinde sürekli en yaygın taşınan gram-negatif basil olarak tanımlanmıştır (Özkuyumcu 2009; Yaman, 2010). Sağlık personeli, rezervuar insanlar ve hastane çevresindeki cansız materyaller hastalar arasındaki geçiş için elverişli bir durum sağlamaktadır. Hastane mobilya ve ekipmanları da *Acinetobacter* türleri için ikincil rezervuar olabilir. Salgınlarda birçok

ekipmanın kontaminasyonu tespit edilmiştir. Kolonize veya enfekte hastaların çevresindeki havadan *Acinetobacter* kökenleri sıklıkla izole edilebilmekte ve hava yolu organizmaların yayılımında önemli bir rol oynamaktadır (Lim ve Webb**,** 2000; Simor, 2002). Tek bir solunum cihazının *Acinetobacter* ile kolonize olması olası bir salgının ilk basamağını oluşturur. Bu ekipmanlar, infüzyon pompaları, bandajlar, vakum ekipmanları, duş başlıkları ve musluklar, resüsitasyon ekipmanları, masa, komodin, ventilatör, paslanmaz çelik sandalye, yastık, minder, nemlendirici, yeterli sterilize edilmemiş arteriyel kateter ve transducer, distile su, idrar torbası, periton diyaliz şişeleri, solunum monitörleri, buhar makinesi, yataklar, tansiyon aletleri, solunum tedavi solüsyonları olarak tanımlanmıştır (Fournier, 2006).

Sağlık hizmetiyle ilişkili *Acinetobacter* enfeksiyonları hakkındaki bilgilerin çoğu salgın araştırmalarına dayanmaktadır (Munoz-Price ve Weinstein, 2008). *Acinetobacter* enfeksiyonlarının gelişmesi için konağa ait hazırlayıcı etmenlerin varlığı önemli rol oynamaktadır. Bu etmenler arasında malignite, yanık, diyabet, böbrek yetmezliği, savunma sisteminin baskılanmasına yol açan altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı, ağır cerrahi girişimler ve konağın yaşı sayılabilir (Tilley, 1994; Joly-Guillou, 2005). Kolonizasyon varlığı, uzun süre YBÜ'nde kalma, yatış süresinin uzaması, herhangi bir yaranın varlığı, parenteral beslenme, mekanik ventilasyon ile uzamış solunum desteği tedavisi, uzun süreli antibiyotik kullanımı, enteral beslenme, trakeostomi, damar içi kateter (özellikle santral kateterler) ve idrar sondasının varlığı bu bakteriler ile oluşan bakteriyemi için risk etmenlerini oluşturmaktadır (Tilley, 1994; Karchmer, 2000; Joly-Guillou, 2005; Jang, 2009).

Antibiyotik maruziyeti direnç mekanizmalarını direkt olarak uyarmaz ancak antibiyotik dirençli basillerin çoğalmasını kolaylaştırır ve rekabet halindeki mikroflorayı baskılar (Del Mar Tomas, 2005). Yapılan bir meta analizde karbapenem, üçüncü kuşak sefalosporin ve/veya florokinolonların kullanımının ÇİD'li *A.baumannii* enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Gehrlein, 1991).Yenidoğan ünitelerinde salgınlar yapabilmekle birlikte, enfeksiyonlar daha çok yaşlılarda saptanmaktadır (Forbes, 2007). *Acinetobacter'*ler hasta ortamına bulaştıktan sonra genellikle çeşitli ÇİD'li suşların neden olduğu seri olarak seyreden salgınlar halinde bir epidemiyolojik model izler ve bu, çoğul suşların

endemisitesine ve herhangi bir zamanda baskın olan tek endemik suşun ortaya çıkmasına neden olur (Hartstein, 2003).

Tablo 1. *Acinetobacter* enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri

KONAĞA AİT FAKTÖRLER	DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ
• **İlerlemiş yaş** • **Malignite** • **Yanık** • **Kronik akciğer hastalığı** • **İskemik kalp hastalığı** • **Diabet** • **Prematürite**	• **Uzun süre antibiyotik kullanımı** • **İmmünosüpresyon** • **Cerrahi girişimler** • **Mekanik ventilasyon** • **Endotrakeal tüp** • **Trakeostomi** • **Damar içi katater** • **İdrar sondasının varlığı** • **Enteral beslenme**

Andreoli, 2001; D'Agata, 2000; Prashanth ve Badrinath 2006; Fillaux, 2006; Mah, 2001'den derlenmiştir.

Monoklonal salgınların birden fazla hastanede görülmesi, muhtemelen hastaların veya personelin hareketlerinden veya yiyecek veya ekipmana ilişkin ortak kaynaklı kontaminasyona maruziyetten kaynaklanan kurumlar arası yayılmayı ortaya koymaktadır**.** Bu tür salgınlar; devam eden gözetim, kurumlar arasındaki iletişim ve *Acinetobacter'*in hastane ortamında yayılımının önlenmesine yönelik önlemlerin önemini vurgulamaktadır (Munoz-Price ve Weinstein, 2008).

Acinetobacter'leri öldürmek için yeniden kullanılan sağlık gereçlerinin sterilizasyonunda etilen oksit yeterli bir işlem olarak önerilmekte, radyasyonla sterilizasyonun uygun olmadığı belirtilmektedir (Aktaş, 2004).

Taşıyıcılık konusunda yapılan çalışmalara göz atıldığında şu sonuçları çıkarmak mümkündür;

1- Taşıyıcılık oranı, düşkün hastalarda, özellikle salgın zamanlarında yüksek oranda bulunmaktadır (%75).

2- Taşıyıcılıkta asıl rol deri bölgesinindir. Deri dışında ağız boşluğu ve solunum yollarında taşıyıcılık söz konusu olmaktadır. Cilt ve solunum yollarından izole edilenlerin büyük bir kısmı kolonizasyon olarak değerlendirilmektedir (Seifert, 1997; Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

3- Sağlıklı kişi ve hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar kolonize ya da enfekte eden suşun, endojen kaynaklı olmadığını, bir başka kişi vasıtası ile ya da çevreden bulaştığını göstermektedir (Gündeş ve Vahaboğlu, 2003).

2.1.7.2. Mevsimsel Değişiklik

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezinin verilerine göre, 1974 yılından bu yana nozokomiyal *Acinetobacter*'lere bağlı enfeksiyon oranlarının yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Munoz-Price ve Weinstein, 2008; McDonald, 1999; Smith, 1979). Temmuz ile Ekim ayları arasındaki enfeksiyon oranları, yılın diğer zamanlarından yaklaşık %50 daha yüksek tespit edilmiştir (Munoz-Price ve Weinstein, 2008). Bu durumun olası açıklamaları arasında *Acinetobacter'*in doğal ortamında gelişmesini sağlayan daha sıcak ve nemli hava; epidemik *Acinetobacter* enfeksiyonlarının nedeni olarak belirtilen klima ünitelerindeki kondansatör gibi potansiyel olarak önlenebilir çevresel kontaminantlar yer almaktadır (Munoz-Price ve Weinstein, 2008; Anstey, 2002).

2.1.7.3. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar

Toplum kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarında, alkol-sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet gibi altta yatan bir etmen bulunmalıdır. Toplumdan edinilmiş *Acinetobacter* enfeksiyonları, organizmanın faringeal taşıyıcılığı, hızlı ilerleyen pnömoni ve yüksek oranlarda ölüm vakaları ile karakterize

edilmiş ve ayrıca alkolizm ve kanser ile ilişkilendirilmiştir (Chen, 2001; Leung, 2006). Belirli coğrafik alanlarda *Acinetobacter* enfeksiyonlarının prevalansının daha yüksek olmasının nedeni bilinmemektedir; fakat bunun kısmen kolonize olan bakterileri etkileyen sıcaklık ve nemdeki farklardan kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (Munoz-Price ve Weinstein, 2008).

2.1.7.4. Askeri Personel

Savaş tarihinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarının oynadığı role ilişkin yayınlarda, bu bakteri türünün neden olduğu varsayılan kan dolaşımı enfeksiyonları rapor edilmiştir (Munoz-Price ve Weinstein, 2008). Vietnam savaşı sırasında, *Acinetobacter*'lerin neden olduğu yumuşak doku enfeksiyonu olan 63 asker rapor edilmiştir (Tong, 1972; Murray, 2006). Son zamanlarda, OrtaDoğu'da yaralanan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) askeri personeli arasında *A.baumannii* enfeksiyonları bildirilmiştir (Hujler, 2006).

Birkaç çalışmada, savaş zamanı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının olası kaynakları değerlendirilmiştir. Griffith ve arkadaşları (Griffith, 2007), Irak'ta aktif görev yapan askeri personelden alınan deri kültürlerinin sonuçlarını rapor etmiştir; 303 numuneden hiçbirinde de *A.baumannii* saptanmaması, yaralanma öncesi kolonizasyon tezini çürütmektedir. Bununla birlikte, salgına yönelik bir araştırmada, Irak-Kuveyt bölgesinde, yedi sahra hastanesinde bulunan kritik bakım tedavi alanlarındaki çevresel kültürlerden *Acinetobacter* izole edilmiştir. Ocak 2002 ile Ağustos 2004 tarihleri arasında, iki askeri sevk hastanesindeki askerlerde, *A.baumannii* içeren 85 kan dolaşımı enfeksiyonu tanımlanmıştır (Scott, 2007).

Yakın zamanda, askerlerden alınan başlıca sekiz *Acinetobacter* klonu arasından 16 benzersiz direnç geni tanımlanmıştır (Hujler, 2006). Son 50 yılda, bu heteroklonalite ve bazı askeri hareketlere katılan personelde *Acinetobacter*'in yeniden ortaya çıkması, yerel yemekler (ayrıca global yayılmaya ilişkin de olası kaynak), savaş alanında yaraların kontaminasyonu ve alanda ve sevk hastanelerinde çevresel

yayılma ve çapraz enfeksiyon dahil birden fazla kaynak ortaya koymaktadır (Munoz-Price ve Weinstein, 2008).

2.1.7.5. Afetler

Güneydoğu Asya'da 24 Aralık 2004 tarihindeki tsunamiden sonra, kritik durumdaki toplam 17 kişi Almanya'ya gönderilmiştir. Bu kişilerin tümü, yüzen kalıntılardan kaynaklanan büyük yumuşak doku yaralanmaları ve kırıklar dahil şiddetli travma yaşamıştır. ÇİD'li *Acinetobacter*, yaraların %20'sinden ve kandan ve solunum salgılarından izole edilmiştir (Maegele, 2005).

Ülkemizde 1999 yılındaki Marmara depreminde bir YBÜ'nde tedavi edilen kazazedelerde, *A.baumannii* rapor edilen en yaygın nozokomiyal patojen olmuştur, *A.baumannii*, daha önce bu YBÜ'nde nadiren izole edilmiştir (Öncül, 2002).

2.1.8. Klinik Görünümler

*Acinetobacter'*ler hasta ortamına bulaştıktan sonra genellikle çeşitli ÇİD'li suşların neden olduğu seri halinde seyreden salgınlar halinde bir epidemiyolojik model izler ve bu çoğul suşların endemisitesine ve herhangi bir zamanda baskın olan tek endemik suşun ortaya çıkmasına neden olur **(**Villegas ve Hartstein, 2003**).**

Acinetobacter kökenleri kullanılan invaziv tanı ve tedavi prosedürlerinin çokluğu nedeniyle özellikle YBÜ'de önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Park, 2005; Prashanth ve Badrinath, 2006; Falagas ve Karveli, 2007). Klinik örneklerden izole edilen tüm *Acinetobacter* kökenlerinin %80'inden fazlasını *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleksi oluşturmaktadır (Koneman, 1997). 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).

2.1.8.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

YBÜ'lerinde hastane kökenli *A.baumannii* nedenli akciğer enfeksiyonu salgınları tanımlanmaktadır ve *A.baumannii'nin* ventilatör ilişkili pnömonilerdeki rolü artmıştır (Bergogne–Berezin ve Towner, 1996). Hastalığın şiddeti ve altta yatan hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda temel fark, ÇİD'li *Acinetobacter* enfeksiyonları olan hastaların, daha uzun süre hastanede ve YBÜ'nde kalması olmuştur (Bou, 2000).

2.1.8.2. Bakteriyemi

Acinetobacter bakteriyemisi sıklıkla pnömoni ve damar içi kateter kullanımından sonra gelişen enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir. Üriner sistem kateterizasyonu, yaralar, deri ve abdominal enfeksiyonlar daha az sıklıkla kaynak oluşturur (Can, 2006). *Acinetobacter* ile gelişen bakteriyemi insidansı %8,4'ün üzerinde bildirilmekte ve en sık hastaneye yatışın ikinci haftasında gelişmektedir. En sık rastlanan tür *A.baumannii*'dir. Polimikrobiyal veya tek başına bakteriyemilere neden olabilir. Mortalite %17-46 arasında bildirilmekle birlikte, polimikrobiyal olgularda mortalitenin arttığı, *A.baumannii* dışındaki türlerde ise klinik tablonun daha hafif seyrettiği vurgulanmaktadır (Can, 2006; Lolans, 2006). Gerçek bakteriyemi, yanlış kan kültürü alma tekniğinden kaynaklanan deri kontaminasyonundan ayırt edilmelidir (Can, 2006). Yetişkinlerde en büyük grubu immün sistemi baskılanmış yaşlı hastalar oluşturur. Malignensiler, travma ve yanık en yaygın predispozan faktörler olarak görülmektedir. Yenidoğanlar ikinci önemli hasta grubunu oluşturur. Septisemi için risk faktörleri düşük doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon, öncesinde antibiyotik kullanımı ve yenidoğan konvülsiyonlarının varlığı olarak tanımlanmıştır (Garnacho-Montero, 2005; Manikal, 2000).

2.1.8.3. Menenjit

Primer menenjitli sporodik vakalar bildirilmesine rağmen özellikle beyin cerrahisi uygulamalarından sonra, travma, lomber ponksiyon, ventrikülografi ve miyelografi

sonrası gelişen sekonder menenjit olguları baskın form olarak saptanmaktadır. (Bergogne–Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter* türleri ile gelişen nozokomiyal menenjit olgularında beyin omurilik sıvısı bulguları pürülan menenjit özelliğindedir. Klinik bulgu olarak sıklıkla konvülsiyon ve mental durumda bozulma gözlenirken, ense sertliği nispeten daha geri planda saptanan bulgudur. Ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı, beyin-omurilik sıvısı fistülleri, beş günden uzun süreli tutulan ventriküler kateterler ve bu hastaların kaldığı YBÜ'lerinde aşırı antibiyotik kullanımı sıklıkla karşılaşılan risk faktörlerdendir. Mortalite oranı %20-27 arasında bildirilmektedir (Can, 2006; Rasmussen ve Bush, 1997).

2.1.8.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Genellikle immün sistemi baskılanmış, yaşlı, sürekli üriner kateteri olan ve YBÜ'lerinde yatan hastalarda görülmektedir. *Acinetobacter*'in neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu gelişen hastaların %80'i erkektir. Unutulmamalıdır ki üriner kateter taşıyan hastalardan izole edilen her *Acinetobacter* gerçek enfeksiyon etkeni olmayabilir ve kolonizasyonu gözardı etmemek gerekir (Hooper, 2001).

2.1.8.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Travmatik yaralar, yanık, cerrahi kesi bölgeleri, damar içi kateter uygulamaları, bağışıklık sisteminin baskılanması başlıca risk faktörlerini oluşturur (Trottier, 2007). Damar içi kateter yerinde *Acinetobacter* kaynaklı sellülit gelişebilir ve kateterin uzaklaştırılmasıyla enfeksiyon iyileşebilmektedir. Travmatik yaralar, yanıklar ve postoperatif kesiler *Acinetobacter* türleri ile kolonize olabilir. Bu durum Vietnam ve Irak savaşlarında yaralanan askerlerin ekstremitelerinde gösterilmiştir (Can, 2006; Garcia-Garmendia, 2001).

2.1.8.6. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter enfeksiyonu vücudun çeşitli bölgelerinde oluşabilir. Konjonktivit, endoftalmit, yumuşak lens kontaminasyonu sonucunda korneal ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir. Prostetik kapak endokarditi, osteomiyelit, artrit, pankreas ve karaciğer absesi rapor edilmiştir (Can, 2006). Ayrıca periton diyalizi, perkütan transhepatik kolanjiografi, perkütan safra drenajı sonrası enfeksiyon gelişen olgular bildirilmiştir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Devamlı peritoneal diyaliz sonrası gelişen peritonit vakalarının çoğu diyalizi sonlandırmaya gerek kalmadan antibiyotik tedavisine cevap vermektedir (Thompson, 1999).

2.1.9. Korunma ve Kontrol

Acinetobacter enfeksiyonlarının sorun olduğu birimlerde diğer nozokomiyal enfeksiyonlarda olduğu gibi, düzenli sürveyans yapılıp elde edilen veriler ışığında kontrol politikaları geliştirilmelidir. Sürveyans esnasında yatan hasta ve personelden klinik örnekler yanında çevre kültürleri de yapılır. Üreyen bakteriler moleküler yöntemlerle (PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis) tiplendirilip salgına neden olan klon(lar) araştırılır (Aygün, 2004).

ÇİD'li *A.baumannii* enfeksiyonlarının oluşumuna zemin hazırlayan antibiyotik kullanımı sonlandırılıp, düzenli sürveyans verilerini esas alan kısıtlı antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmelidir. Antibiyotik kullanımında öncelik, yeterli ise dar spektrumlu antibiyotiklere verilmeli, antibiyotik uygun dozda kullanılmalı ve tedavi gereksiz yere uzatılmamalıdır. Antibiyotiklerin dönüşümlü kullanılmasının da direncin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir (Aygün G, 2004).

1- Antiseptik ve dezenfektan kullanım politikalarına titizlikle uyulmalıdır.

2- Nemlendiriciler için steril su kullanılmalıdır.

3- Hastaya temas eden herkesin el yıkama, eldiven giyme konusuna titizlenerek uyması kontrol açısından çok önemlidir. Gerektiğinde alkol bazlı antiseptikler kullanılabilir.

4- Tıbbi ekipman uygun şekilde sterilize ve dezenfekte edilmelidir. Mümkünse tek kullanımlık ekipman tercih edilmelidir (steteskop, mekanik ventilatör ekipmanı vb.).

5- Kolonizasyonu olan hastaların bakımında kolonize olmayan bölgeleri korumak için önlem alınmalıdır. Mekanik solunum desteği alan hastalarda, dışkı kolonizasyonu varsa solunum yollarının bu bakteri ile kolonize olmaması için gerekli önlemlerin alınması çok önemlidir.

6- Ekipman ve çevrenin uygun şekilde temizlenmesi sağlanmalıdır. Enfeksiyonların önlenmesinde temizlik önemli bir konudur.

7- Enfeksiyonların önlenmesinde tüm sağlık personelinin koordinasyon içinde çalışması esastır. Bu amaçla tüm personel eğitilmelidir.

8- Enfeksiyon gelişen hastalarda, hasta izolasyonu sağlanmalı ve bariyer önlemleri uygulanmalıdır.

9- Enfeksiyon gelişen hastalarda tedavi uygun doz ve sürede yapılmalı, gerekirse kombine tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sırasında direnç gelişmesi olasılığı bakteriyolojik kültürlerle izlenmelidir.

10- Sürveyans çalışmaları yapılmalı, bu çalışmalarda olgu artışı saptanması durumunda hastalar arası bulaşma ve çevresel kaynaklardan bulaşma araştırılarak uygun önlemler alınmalıdır (Aktaş, 2004; Aygün, 2007).

2.1.10. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

A.baumannii için tanımlanan antibiyotik direnç mekanizmalarının geniş yelpazesi, etkileyici olduğu kadar diğer nonfermenter gram-negatif patojenlere de rakip

olmuştur (Perez, 2007). Karbapenemler dahil tüm beta-laktamlara dirençli *A.baumannii* suşlarının dünyada yaygın olarak hızla ortaya çıkması, çevresel değişikliklere çabuk cevap verme potansiyelini açıklar. Bu nedenle *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi yeni alternatiflere ihtiyaç doğurmaktadır. (Peleg, 2008).

Direnç gelişiminde rol oynayan faktörlerin genetik çeşitliliğini sağlayan üç tip hareketli genetik element tanımlanmıştır: Sınıf I integronlar, transpozonlar ve insersiyon sekans (IS) elementleri. Hareketli genetik elementler aynı veya farklı kromozom veya plazmidde kromozomun bir yerinden diğer bir yerine hareket edebilen elementlerdir. Bu elementler kendi kendilerine replike olamazlar, ancak kromozomla veya plazmidle birlikte replike olabilirler. Transpozonlar ve IS elementleri bağımsız bir birim olarak yer değiştirebilirler. İntegronlar, yere özgün lokalizasyonda, bir veya daha fazla direnç geni ve gen kasetlerindeki direnç genlerini yakalayabilen mobil genetik elementlerdir. İntegronlar farklı yapıya sahiptir ve plazmid veya transpozonun bir parçası olabilir (Georgopapadakou, 2003).

Karbapenemler *A. baumannii'nin* neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde hala başarılı antibiyotikler olarak kalmalarına karşın imipenem direncinin ilk kez belirlendiği 1985 yılından beri bu bileşiklere direnç oranı tüm dünyada hızla artmaktadır (Dolzani, 1995; Docquir, 2003**;** Gales, 2004; Griffith, 2006). *A. baumannii* suşlarının karbapenem duyarlılığını araştırmak amacıyla 1997-2000 yıllarını kapsayan Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programında Avrupa'daki birçok ülkede karbapenemlerin *A. baumannii* izolatlarının %93-100'üne karşı etkili oldukları bulunmuştur. Ancak bölgesel farklılıklar olduğu da saptanmıştır. Örneğin İngiltere'de %70.78, Türkiye'de ise yalnızca %62.66 oranında etkili oldukları belirlenmiştir (Da Silva, 2002). Yeni karbapenemlerden ertapenemin ise *Acinetobacter'*e karşı düşük intrensek aktivitesi vardır ve tedavide kullanılmamalıdır (Bush, 1995; Griffith, 2006; Griffith, 2007). Beta-laktamaz inhibitörleri arasında sulbaktam *Acinetobacter* kökenlerine karşı klavulanik asit ve tazobaktama göre daha yüksek aktivite göstermektedir (Bahar, 2004; Da Silva, 2002; Dupont, 2005; Grotiuz, 2006). Bu farklılık sulbaktamın beta-laktamaz inhibitörü etkisine ek olarak Penisilin Bağlayan Protein-2 (PBP-2) üzerinden intrensek bakterisidal aktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır (Bush,

1995). Bu nedenle ampisilin/sulbaktamın *A.baumannii'ye* karşı amoksisilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktama göre daha etkili olduğu görülmektedir (Da Silva, 2002; Grotiuz, 2006).

2.1.10.1. Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Özellikle YBÜ'lerindeki hastalardan soyutlanan *A. baumannii* izolatlarında penisilinlere ve sefalosporinlere karşı beta-laktam direnci diğer türlere göre daha sıktır. Seftazidim, piperasilin ve karbapenemler *A. baumanni'ye* karşı en etkili beta-laktam antibiyotiklerdir (Looveren, 2004).

Beta-laktam direnci dört tip mekanizma ile oluşmaktadır:

(i) beta-laktamazlar,

(ii) PBP'lerde değişiklik**,**

(iii) por proteinlerinin yapısında ve sayısında değişiklik,

(iv) effluks pompa aktivasyonu.

2.1.10.1.1. Enzimatik Mekanizma

*A.baumannii'*de en sık görülen beta-laktam direnci beta-laktamaz varlığıdır. Buna karşılık bu organizmanın kompleks doğasına uygun olarak, aynı fenotipi oluşturmak üzere birçok mekanizma bir arada çalışabilir (Bou, 2000; Fernandez-Cuenca, 2003).

Beta-laktamazlar içinde en önemlisi serin okzasillinazlar (Ambler sınıf D OXA tip) ve Metallo Beta-Laktamazlar (MBL'lar)'ı da (Ambler sınıf B) içeren karbapenemazlardır (Poirel ve Nordman, 2006). Ambler sınıf A karbapenemazlar *A.baumannii'*de henüz gösterilmemiştir (Queenan ve Bush, 2007) . *A.baumannii'*de Ambler Sınıf A 2'de bulunan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL'lar) da

tanımlanmıştır, ancak özellikle AmpC varlığında laboratuvarda gösterilmesi zordur (Peleg, 2008).

Tablo 2. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri

Beta-Laktamaz (Bush grubu)	**Moleküler grup (Ambler)**	**Tercih edilen substrat**	**Klavulanik asit ile inhibisyon**
1	C	Sefalosporinler	-
2a	A	Penisilinler	+
2b	A	Penisilinler, sefalosporinler	+
2be	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	+
2br	A	Penisilinler	±
2c	A	Penisilinler, karbenisilin	+
2d	D	Penisilinler, kloksasilin	±
2e	A	Sefalosporinler	+
2f	A	Penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler	+
3	B	Birçok beta-laktam, karbapenemler dahil	-
4	?	Penisilinler	-

(Bush, 1995)
?: Belirlenmemiş

2.1.10.1.1.1. Sınıf A Beta-laktamazlar

PER-1 GSBL içeren *A.baumannii* suşları penisilinlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek derecede dirençlidir. Karbapenem direncine neden olmazlar. PER-1 *A. baumannii* Türkiye ve Kore'de oldukça yaygındır (Yong, 2003; Kolaylı, 2005). PER-2 Arjantin'de bildirilmiştir (Pasteran, 2006). İntegron kaynaklı VEB-1 GSBL içeren *A.baumannii* suşları Fransa, Belçika ve Arjantin'de salgınlara yol açmıştır (Palabıyıkoğlu, 1999; Poirel, 2003; Naas, 2006). SHV-12 GSBL üreten

A.baumannii Çin'de rapor edilmiştir (Huang, 2005). Endimiani ve arkadaşları, İtalya'da TEM-92 GSBL üreten *A. baumannii* izolatını bildirmişlerdir (Nagano, 2004; Endimiani, 2007). Sefotaksim ve seftriaksonun artmış hidrolizi ile karakterize CTX-M-2, CTX-M-43 GSBL içeren *A.baumannii* epidemik suşları Japonya ve Bolivya'dan bildirilmiştir (Nagano, 2004; Celenza, 2006). İlginç olarak *bla*CTX-M gen yayılımı enterobakteriler kadar yaygın değildir.

2.1.10.1.1.2. Sınıf B Beta-laktamazlar

Metallo beta laktamaz'lar (MBL) sınıf B beta-laktamazlardır ve aztreonam dışında karbapenemler de dahil tüm beta-laktamları hidrolize edici kapasiteye sahiptir. Sınıf A ve D karbapenemazlardan farklı olarak aktif bölgelerinde katalize katılan metal iyonu taşırlar ki genellikle bu iyon çinkodur **(**Walsh, 2005).

A.baumannii izolatlarında tanımlanan MBL'lar OXA tip karbapenemazlardan daha az görülmesine karşın karbapenemleri hidrolize edici etkileri daha güçlüdür (100-1000 kat) (Poirel ve Nordman, 2006). Şimdiye kadar tanımlanan beş MBL grubundan IMP **(**Zarrilli, 2004**)**, VIM (Yum, 2002) ve SIM (Lee, 2005) olmak üzere üç enzim tipi *A.baumannii'*de gösterilmiştir. İspanya, Singapur, Yunanistan, Avusturalya gibi çeşitli coğrafik bölgelerde her iki tip OXA ve MBL-tip enzimler aynı suşta bir arada bulunabilir (Aoki, 2004; Canduela, 2006) OXA tip enzimlerden farklı olarak MBL'lar integronlarda bulunurlar. İntegronlar direnç determinantlarının kazanılması ve sunumunu sağlayan özelleşmiş genetik yapılardır.

2.1.10.1.1.3. Sınıf C Beta-laktamazlar

Diğer gram negatif organizmalarda olduğu gibi tüm *A. baumannii* suşları doğal olarak, *Acinetobacter*-kaynaklı sefalosporinazlar (ADC) olarak da bilinen kromozomal olarak kodlanan *ampC* sefalosporinazlara sahiptir. Sefepim ve karbapenemler hariç penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize eden sınıf C sefalosporinazlar *bla* genleri tarafından kodlanır. Şimdiye kadar 28 *bla*ADC geni

bulunmuştur (Hujer, 2005). *Acinetobacter* türleri diğer gram–negatif organizmalarda bulunan *ampC* enzimlerinden farklı olarak indüklenebilir *ampC* ekspresyonu göstermezler. Bu enzimin *A.baumannii'*de artmış ekspresyonunu düzenleyen anahtar element IS*ABA-1* olarak da bilinen upstream IS elementidir. Bu elementin varlığı artmış *ampC* gen ekspresyonu ve geniş spektrumlu beta-laktamaz direnci ile yüksek oranda ilişkilidir. Sefepim ve karbapenemler bu enzim karşısında stabildir (Bou , 2000**;** Hujer, 2005; Gu, 2007).

2.1.10.1.1.4. Sınıf D Beta-laktamazlar

Sınıf D beta-laktamazlar penisilinazlardır. OXA GSBL gibi bazıları bir taraftan geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize ederken, karbapenemleri de hidroliz etmektedir. *A. baumannii'*de ilk tanımlanan OXA karbapenemaz 1985'de İsveç'de izole edilen bir suştan tanımlanan OXA23 karbapenemazdır (Brown ve Amyes, 2006).

OXA karbapenemazların karbapenem direncine katkısı, doğal olarak ortaya çıkan plazmiddeki IS*Aba1* ve IS*Aba3* elementlerinin varlığı ile önem kazanır (Marque, 2005). Okzasillinazlara bağlı karbapenemaz direncinde IS elementinin iki ana fonksiyonu vardır: Birincisi bu proteinler IS elementinin hareketine izin veren enzimatik reaksiyonları katalize eder ve ayrıca transpozisyon aktivitesini uyaran veya engelleyen bir düzenleyici protein içerir. Bu element en çok *bla*OXA23 ile ilişkili bulunmuştur (Peleg, 2008; Valenzuela, 2007).

2.1.10.1.2. Dış Membran Proteinlerinin Yapısında ve Sayısında Değişiklik

Beta-laktam antibiyotikler gram-negatif bakterilerde bulunan dış membran proteini (Outer Membran Protein (OMP)) adı verilen, porin proteinlerinin oluşturduğu porlar aracılığıyla hücre içerisine geçmektedirler (Marque, 2005). Porin proteinlerinin sayısını değiştiren mutasyonlar beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişimine neden olabilmektedir (Marque, 2005).

2.1.10.1.3. Penisilin Bağlayan Proteinlerde Değişiklik

Penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler kromozomal mutasyonlara bağlı olarak üç farklı mekanizma ile meydana gelebilmektedir **(**Brown ve Amyes, 2006).

1. Beta-laktam antibiyotiğe PBP'lerin afinitesinin azalması,

2. PBP sayısında azalma,

3. Beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi.

2.1.10.1.4. Effluks Pompaları

Effluks pompaları farklı sınıf antibiyotiklere karşı dirence yol açabilen eşsiz bir yapıya sahiptir. Antibiyotikler de dahil bakteri hücresine toksik olan bileşikleri protonlar ile yer değiştirerek dışarı atar. *A. baumannii'*de AdeABC effluks pompası iyi tanımlanmış bir pompadır. Aminoglikozidler, sefotaksim, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, trimetoprim ve florokinolonları dışarı pompalar (Magnet, 2001). AdeABC effluks pompasının artmış expresyonu karbapenem hidrolize edici okzasilinazlar şeklinde, yüksek düzey karbapenem direnci gösterir (Marque, 2005) Bu pompanın ekspresyonu iki basamaklı regülatör (*adeR*) ve sensör (*adeS*) sistem ile kontrol edilir. Bu *adeR* veya *adeS* genindeki bir nokta mutasyonu ekspresyonda dolayısıyla effluksta artma ile sonuçlanır (Marchand, 2004). Diğer bir efluks pompası substratı florokinolonlar olan AbeM pompasıdır (Partridge, 2003).

2.1.10.2. Kinolonlara Karşı Gelişen Direnç Mekanizmaları

Diğer birçok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir. Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir. Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında

değişkenlik göstermektedir. Genel olarak gram-negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken, gram-pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV tür (Thompson, 1999; Hooper, 2001). Bu bakterilerdeki direnç mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte iki mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir:

1.DNA giraz enziminin alt birimlerindeki değişiklikler kinolon direncine yol açmaktadır. Değişikliğin *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. *gyrA* mutasyonu tek başına orta düzeyde bir direnç sağlarken, *gyrA* ile birlikte *parC* mutasyonu yüksek düzey direnç sağlamaktadır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Looveren, 2004).

2.Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile kinolonların hücre içinde azalmasına neden olarak bakterinin duyarlılığında azalma olmaktadır. *Acinetobacter* türlerinde porinlerin sayısının az ve küçük olmasının dış membran geçirgenliğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Looveren, 2004).

2.1.10.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları

Aminoglikozidler 30S ribozomlara geri dönüşümsüz olarak bağlanıp protein sentezini inhibe ederek bakteri ölümüne neden olmaktadırlar (Koneman, 1997; Wei-feng, 2005). Bu antibiyotiklere direnç üç mekanizma ile gelişmektedir:

1- Ribozomal hedeflerde mutasyonlara bağlı değişiklik oluşması (Ferrara, 2006),

2- Aminoglikozidlerin hücre içine girişinin azalması ve/veya dışarı pompalanması **(**Wei-feng, 2005; Koneman, 1997; Ferrara, 2006),

3- En önemli direnç mekanizması ise aminoglikozidlerin enzimlerle değiştirilmesi (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Wei-feng, 2005; Ferrara, 2006).

Aminoglikozidlerin enzimlerle değiştirilmesi en sık görülen aminoglikozid direnç mekanizmasıdır (Wei-feng, 2005**;** Ferrara, 2006). Başlıca asetilaz, adenilaz ve

fosfotransferaz gibi enzimlerin antibiyotiklerin hidroksil ve amino gruplarını değiştirmesi sonucu oluşur (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Wei-feng, 2005; Magnet, 2004; Ferrara, 2006). Bu enzimler plazmid veya kromozomda kodlanmakta ve aminoglikozid direncinin yayılımında önemli rol oynamaktadır (Wei-feng, 2005). Amikasin de dahil olmak üzere tüm aminoglikozidlerin aktivitesini baskılayabilen bu enzimatik mekanizma dirençli izolatların çoğunda bulunmaktadır (Ferrara, 2006) ve bu enzimlerin sentezinden sorumlu olan genler transpozonlarla taşınabilmektedir. Bir aminoglikozid molekülü birden fazla bölgede değişikliğe uğrayabilir ve bir enzim birçok aminoglikozid molekülünü değiştirebilir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Looveren, 2004; Bonomo ve Szabo, 2006). Dünya çapında farklı coğrafik bölgelerde, farklı genotipik izolatların benzer aminoglikozid modifiye edici enzimlere, dolayısıyla benzer integronlara sahip oldukları bulunmuştur. Bu da antibiyotik direnç gen yayılımının önemini göstermektedir (Seward, 1999).

2.1.10.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları

A.baumannii'de yaygın olan tetrasiklin direncinin iki farklı mekanizması tanımlanmıştır. *tetA* ve *tetB* spesifik transpozon aracılı effluks pompalarıdır; *tetB* tetrasiklin ve minosiklinin her ikisinin de eflüksünü belirlerken, tetA sadece tetrasiklinin eflüksünü yürütmektedir.

İkinci mekanizma ribozomal koruyucu proteindir; ribozomları tetrasiklinin etkisinden korur. Tetrasiklin, minosiklin ve doksisiklinden ribozomları koruyan protein *tetM* olarak kodlanmıştır. *A.baumannii'*de bulunan bu koruyucu protein *Staphylococcus aureus*'un *tetM* proteini ile %100 homoloji gösterir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Perez, 2007).

2.1.10.5. Polimiksinlere Karşı Direnç Mekanizmaları

İlk olarak 1947'de izole edilen polimiksin B ve polimiksin E, ÇİD'li *A. baumannii*'nin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak

kullanımı artan peptit antibiyotiktir. Ancak gelişen nefrotoksisite, nöromüsküler blokaj ve nörotoksisite gibi yan etkiler yüzünden kullanımı bırakılmıştır. *A.baumannii'*nin lipopolisakkaritindeki modifikasyon kolistin direncindeki olası mekanizmadır (Perez, 2007**;** Looveren, 2004) Gram-negatif bakteriler adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla kolistine direnç geliştirir. Mutasyon kalıtsal, düşük düzeyli ve antibiyotiğin sürekli varlığına bağlıyken adaptasyon bunun tam tersidir. Kolistin ve polimiksin arasında çapraz direnç vardır. (Falagas ve Kasiakou, 2005; Ulusoy, 2006; Pullukçu ve Ulusoy, 2008).

2.1.10.6. Tigesiklin Direnci

Tigesiklin klinik kullanımda çok uzun süredir bulunmadığı için direnç gelişimi henüz yeterince araştırılmamıştır. Tetrasiklinlere karşı direnç gelişimindeki en önemli mekanizma, genetik olarak aktarılabilen tetrasiklin direnç genlerinin (*tet*) antibiyotiği dışarı atan effluks pompası proteinlerinin yapımının sağlanması ve ribozomal korunmadır. Tigesiklin de tetrasiklinlerin ribozomlardaki bağlanma noktasına bağlanır. Ancak tigesiklin bu bağlanma bölgesine tetrasiklinden beş kat daha kuvvetli bağlanır. Bu kuvvetli bağlanma tetrasiklinlere karşı gelişen ribozomal korunmadan tigesiklinlerin etkilenmemesini sağlamaktadır. Effluks pompası da glisilsiklinleri hücreden dışarı atamadığı için tigesiklin bu direnç mekanizmasının da üstesinden gelmektedir. Tüm antimikrobiyallerde olduğu gibi tigesiklinin tedavide artan oranlarda yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla bu antibiyotiğe dirençli bakteri gelişimi söz konusu olabilir. Mutasyonlarla oluşacak yeni effluks pompaları ve ribozomal korunma genleri direnç gelişimini sağlayabilir (Ulusoy, 2006; Pullukçu ve Ulusoy, 2008).

2.1.10.7. Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

A.baumannii izolatları kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametaksazole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedirler, ancak bu direncin genetik temeli çok az

bilinmektedir. Trimetoprim direncinden, plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Looveren, 2004).

2.1.11. Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* Tanımı

En çok kabul gören tanıma göre (Peleg, 2008) aşağıdaki beş gruptan ikiden fazla gruba dirençli ise ÇİD'li *A.baumannii* olarak tanımlanır. Antipsödomonal sefalosporinler (seftazidim veya sefepim), antipsödomonal karbapenemler (imipenem veya meropenem), ampisilin sulbaktam, florokinolonlar (siprofloksasin veya levofloksasin) ve aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin veya amikasin).

2.1.12. Tedavi Stratejileri

A. baumannii nedenli enfeksiyonların tedavisi öncelikle invitro antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. MİK (minimum inhibitör konsantrasyon) saptanmasında broth mikrodilüsyon, agar dilüsyon yöntemleri ve bunların daha önceden saptanmış breakpointleri ile karşılaştırılması altın standarttır. Ancak bu yöntemlere dayanılarak yapılan direnç tahmini *A. baumannii*'de diğer bakterilere oranla daha az kesindir. Antimikrobiyallere bakteriyel direnç mekanizmaları ve klinik cevapları konusunda şimdiki bilgilerimizin yetersizliği, varolan breakpoint değerlerinde uzlaşma sağlanmasını güçleştirmektedir (Kahlmeter, 2006). Beta laktamlarda broth mikrodilüsyon yönteminde end point üzerinde ince üremenin görülmesi disk difüzyon yöntemi ile korelasyonunu güçleştiren ana sorundur (Swenson, 2004). Kolistin ve polimiksin B, büyük molekül hacimleri ve agara zayıf difüze olmaları nedeniyle disk difüzyon yöntemi ile doğru sonuç vermezler (Tan ve Ng, 2006). Bu nedenle özellikle 1-2 μg/ml MİK aralığında kolistin için E test sonuçları, broth mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanmalıdır (Arroyo, 2005). *A.baumannii* klinik izolatlarına tigesiklinin invitro aktivitesi mükemmeldir. Yeni karbapenem,

doripenem de *A.baumannii* klinik izolatlarına karşı aktiftir ancak *bla*OXA-23 veya *bla*IMP-4 veya MBL üreten suşlara etkili değildir (Mushtaq, 2004).

2.1.13. Kombinasyon Tedavisi

Monoterapiye oranla kombinasyon tedavileri, sinerjizm oluşturmanın yanında direnç gelişimini de önlerler. İn vitro antibiyotik duyarlılık testlerinde, sulbaktamın aminoglikozid, rifampin veya azitromisinle kombine edilmesi, imipenem duyarlı suşlarda sinerjizm oluşturmaktadır (Appleman, 2000). Ya polimiksin B + imipenem, imipenem + rifampin ya da polimiksin B + imipenem + rifampin kombinasyonları imipenem dirençli *A.baumannii* izolatlarında sinerjistiktir (E test ile MBL negatif) (Wareham ve Bean, 2006). Unutmamak gerekir ki in vitro testler her zaman antibiyotik tedavisinin başarı tahmininde kılavuz olmamaktadır. Hayvan modelleri ve klinik deneyimlerle kombine edilmesi gerekmektedir.

Perez ve arkadaşlarının (Perez, 2007) aönerilerine göre imipenem veya ampisilin/sulbaktam duyarlı *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarının tedavisinde öncelikle ampisilin/sulbaktam veya karbapenem (imipenem veya meropenem) ile monoterapi yeterlidir. Karbapenem direncinden kuşkulanıldığında ise intravenöz kolistin ile rifampin ve imipenem kombinasyonu önerilmektedir (Perez, 2007). Bu öneri E test ile MBL yokluğu gösterildiğinde geçerlidir (Yoon, 2004). MBL varlığında ise kolistin ve rifampin kombinasyonu, ventilatör ilişkili pnömoni varsa beraberinde nebülize kolistin uygulaması önerilmektedir (Gales, 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. *ACINETOBACTER SPP.* İZOLATLARI (ÇALIŞMA GRUBU)

İbni Sina Hastanesi'nde Ocak 2010- Şubat 2010 tarihleri arasında, servislerde yatan hastaların Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı'na gönderilen kültür örneklerinde üreyen, 50 hastaya ait *A.baumannii* suşu çalışmaya alındı. Bir hastanın aynı dönemde farklı kültür numunelerinde üreyen birden fazla bakteri olduğu durumlarda çalışmaya sadece bir numunede üreyen *A.baumannii* alındı. İzolatlar diğer testler yapılıncaya kadar gliserollü buyyon içinde 20°C'de saklanmıştır.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINAN KÖKENLERİN TANIMLANMASI

Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve EMB besiyerlerine ekildi.

3.2.1. Konvansiyonel Yöntemler

Besiyerinde saf koloni şeklinde üreyen, gram-negatif, aerob, hareketsiz, diplokok veya kokobasil morfolojisinde, katalaz pozitif, oksidaz negatif, glukoz ve laktoz fermentasyonu yapmayan bakteriler *Acinetobacter* şüphesiyle ileri identifikasyon testlerine alındı.

3.2.2. Otomatize İdentifikasyon Yöntemi

1. Bakteriler daha sonra otomatize Vitek 2 (BioMerieux, Fransa) identifikasyon sistemi ile tanımlandı.

2. İdentifikasyon için gram-negatif (BioMerieux, Fransa) kartı kullanıldı.

3.3. ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

3.3.1. Vitek 2 Sistemi

1. Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklığı sağlanacak şekilde süspanse edildi.

3. Daha sonra gram-negatif bakterilerin antibiyogramı için plastik (polystyrene) test tüplerine Vitek 2, AST Vitek 2, AST022 (BioMerieux, Fransa) kartları konuldu ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda Vitek 2 sistemine yüklendi.

Tablo 3. *A. baumannii* suşlarının Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları

Antibiyotik	Duyarlı (S)mm	Orta duyarlı (I) mm	Dirençli (R)mm
Tikarsilin	≥ 20	15-19	≤ 14
Piperasilin	≥21	18-20	≤17
Ampisilin/sulbaktam	≥15	12-14	≤11
Piperasilin/tazobaktam	≥21	18-20	≤17
Tikarsilin/klavulanik asit	≥20	15-19	≤14
Seftazidim	≥18	15-17	≤14
Sefepim	≥18	15-17	≤14
Sefotaksim	≥23	15-22	≤14
Seftriakson	≥21	14-20	≤13
İmipenem	≥16	14-15	≤13
Meropenem	≥16	14-15	≤13
Gentamisin	≥15	13-14	≤12
Amikasin	≥17	15-16	≤14
Tobramisin	≥15	13-14	≤12
Tetrasiklin	≥15	12-14	≤11
Doksisiklin	≥13	10-12	≤9
Siprofloksasin	≥21	16-20	≤15
Levofloksasin	≥17	14-16	≤13
Trimetoprim/sülfametoksazol	≥16	11-15	≤10
Rifampisin	≥20	17-19	≤16
Azitromisin	≥18	14-17	≤13
Kolistin	≥13	11-12	≤11
Polimiksin	≥14	-	≤10
Tigesiklin	≥19	15-18	≤14

3.4. BAKTERİYEL GENOMUN EKSTRAKSİYONU

3.4.1. Gereçler

3.4.1.1. Besiyerleri

LB besiyeri

LB besiyeri

Hazırlanması:

LB'nin 400 ml için

2 gr yeast extract,

4 gr tryptone

2 gr NaCl

1. Sıvı LB'nin 400 ml için 2gr yeast extract, 4gr tryptone ve 2gr NaCl maddeleri hassas terazide tartıldı.

2. Üzerine istenilen hacme gelinceye kadar distile su eklendi.

3. Besiyerleri 121˚Cde 20 dakika otoklavda sterilize edildi.

3.4.2. Araçlar

Santrifüj cihazı (EPPENDORF, Almanya)
Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, ABD)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Çalkalayıcı (HVD, Avusturya)
Hassas Terazi (METTLER-TOLEDO, İsviçre)

Otoklav (NÜVE, Türkiye)
Derin Dondurucu (SANYO, Japonya)
Santrifüj Tüpleri 15 ml (MERT, Türkiye)
Ependorf Tüpleri 1,5 ml (GREINER BIO-ONE, Almanya)
Pastör fırını
Buzdolabı
Cam tüpler

3.4.3. Malzemeler

Steril filtreli pipet uçları 1-10 µl, 5-100 µl, 100-1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks Muayene Eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)
Distile su
Öze ve öze ucu (iğne ve 10 µl kalibre)
Balon joje, 100 ml, 1000 ml

3.4.4. Yöntem

Bu amaçla Guanidine-silica yöntemi kullanılmıştır

1. Steril cam tüplere 1,5ml LB besiyeri konulduktan sonra 1 µl'lik özeyle suşlar ekilerek çalkalamalı etüvde, 1 gece inkübe edildi ve steril ependorf tüplerine aktarıldı.
2. 8000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek bakteri pelleti elde edildi ve üstte kalan kısım döküldü.
3. Üzerine 800 µl hazır olarak bulunan solüsyon I (guanidin+tween) eklenerek iyice karıştırıldı.
   18 µl silika eklendikten sonra homojenize edildi.
   Oda sıcaklığında 5-10 dakika bekletildi.
   30sn 4000 devirde santrifüj edildi ve, süpernatan döküldü.

4. Hazır olarak temin edilen solüsyon II (guanidin)'den 800 µl eklendikten sonra homojenize edilerek, 30 saniye 4000 devirde santrifüj edildikten sonra homojenize edilip, süpernatan döküldü.
5. Tekrar solüsyon II'den 800 µl eklendikten sonra homojenize edilip, 30 saniye 4000 devirde santrifüj edilerek, süpernatan döküldü.
6. Solüsyon III (%70 Etanol) 1000 µl eklenerek homojenize edildikten sonra 30 saniye 4000 devirde santrifüj edilerek süpernatan döküldü.
7. Solüsyon III 1000 µl eklenerek homojenize edildi, 1dakika 10.000 devirde santrifüj edildikten sonra süpernatan döküldü.
8. Pellet kurutuldu.
9. Pellet üzerine 60µl su eklenerek pipetaj yapıldı.
10. 1 dakika 10000 devirde santrifüj edildi.
11. Üst kısım temiz ependorfa aktarılarak -20°C'de derin dondurucuya kaldırıldı.

3.5. BAKTERİYEL DNA'NIN AMPLİFİKASYONU

3.5.1. Gereçler

Etil Alkol (SIGMA, A.B.D)

Agaroz (VİVANTİS, ABD)

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Kanada)

10 x PZR Buffer (FERMENTAS) Kanada)

Etidyum bromür (APPLİCHEM, Almanya)

1xLoading Dye Solution (FERMENTAS Kanada)

In-house PZR ekipmanları

DNaz RNaz içermeyen deiyonize su

10mM $MgCl_2$ (FERMENTAS)

dNTP Karışımı (FERMENTAS)

Primerler (IDT)

3.5.2. Araçlar

Elektroforez tankı (SUNRİSE, ABD)
Santrifüj cihazı (EPPENDORF, Almanya)
Soğutmalı santrifüj (HERMLE Z233 MK-2, Almanya)
Kuru Isıtıcı Blok (HVD, Avusturya)
Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, ABD)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
UV Translüminatör (VILBER-LOURMAT TFX-20.M, Fransa)
Isı Döngü Cihazı (Thermalcycler) (TECHNE, İngiltere)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)
Mikrodalga Fırın (VESTEL, Türkiye)
Hassas Terazi (METTLER-TOLEDO, İsviçre)
Otoklav (NÜVE, Türkiye)
Derin Dondurucu (SANYO, Japonya)
Santrifüj Tüpleri 15 ml (MERT, Türkiye)
Ependorf Tüpleri 1,5 ml (GREINER BIO-ONE, Almanya)
Etüv
Pastör fırını
Buzdolabı
Cam tüpler
Thermal cycler

3.5.3. Malzemeler

Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril filtreli pipet uçları 1-10 µl, 5-100 µl, 100-1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks Muayene Eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)
Distile su
Öze ve öze ucu (iğne ve 10 µl kalibre)
Balon joje, 100 ml, 1000 ml

3.5.4. Yöntem

Çalışmamızda araştırılacak olan *Acinetobacter* DNA'sının amplifikasyonu PZR yöntemi ile yapıldı.

Herbir örnek (N) için reaksiyon karışımı hazırlandı.

DNaz RNaz içermeyen deiyonize su	39.3 x N
10xPCR Buffer	5 µl x N
$MgCl_2$ (25 pmol)	1 µl x N
dNTP (2,5 mM)	1 µl x N
Primer F (100 pmol)	1 µl x N
Primer R (100 pmol)	1µl x N
Taq DNA Polimeraz (1U)	0.7µl x N
Örnek DNA	1 µl x N
Toplam hacim	50 µl x N

Kullanılan primerler

Bu çalışmada daha önce tanımlanmış olan ve degeneratif olarak düzenlenmiş primerler sentez ettirilerek kullanılmıştır (White, 2001).

Primer F hep35 (5' TGC GGG TYA ARG ATB TKG ATT T 3')
Primer R hep36 (5' CAR CAC ATG CGT RTA RAT 3')

R: A,G; Y: C, T; B: C,G,T; K: G,T olarak tasarlanmıştır

1. Amplifikasyon aşaması izolasyon odasından farklı bir odada yapıldı. Önceden %10'lik hipokloridli su ile silinmiş ve UV ışığı ile sterilize edilmiş laminer akım içerisinde çalışıldı. Amplifikasyon için kullanılacak buffer, $MgCl_2$,, dNTP, Primer F ve R ve *Taq* DNA Polimeraz –20°C'lik derin dondurucudan çıkarıldı. *Taq* DNA Polimeraz çalışma anına kadar buz kalıbı üzerinde bekletildi.
2. Örnek sayısı ve pozitif kontrol sayısı kadar PZR amplifikasyon karışımı tek ependorf tüpüne hazırlandı ve 0.2 ml PZR tüplerine 49 µl dağıtıldı.

3. Pozitif kontrol ve suşlardan elde edilmiş DNA izolatlarından 1 µl 0.2 ml PZR tüplerine dağıtıldı.
4. 0.2 ml PZR tüpleri 'thermal cycler' cihazına yerleştirildi.
5. Örneklerdeki nükleik asit 'thermal cycler' cihazında aşağıdaki döngüler uygulanarak çoğaltıldı.

Başlangıç denatürasyonu …….94°C'de 2 dakika
Denatürasyon aşaması……..94°C'de 45 saniye
Primer yapışması (annealing)……..60°C'de 45 saniye } 40 döngü
Sentez (uzama) aşaması…….....72°C'de 45 saniye
Son uzama…….....72°C'de 10 dakika

6. Reaksiyon sona erdikten sonra PZR ürünleri cihazın içinden alındı.

3.6. JEL ELEKTROFOREZİ

Jel Elektroforezinde Kullanılan Solüsyonlar

3.6.1. Agaroz Jel (%1.5)

Hazırlanışı:
Agar …….2,1g
TBE x 5…….....140 ml
Etidyum Bromür……..7,5µl

3.6.2. TBE x 5 Tamponu

Hazırlanışı:
TRIS Base……54g
Borik asit……..27,5g

0.5M EDTA (pH 8)…….. 20 ml

dd H_2O …….....980 ml

3.6.3. TBEx1 Tamponu

Hazırlanışı:

TBE x 5…….200ml

dd H_2O……..... 800ml

3.6.4. Elektroforez Jelinin Hazırlanması

1. PZR ürünlerinin saptanması amacıyla agaroz jel elektroforez yöntemi uygulanmıştır.
2. Bu amaçla 100 ml TBE 1X tamponu içerisinde 1,5 g agaroz 200 ml'lik balona konuldu ve yavaşça karıştırılarak agarın dağılması sağlandı.
3. Balonun ağzına aliminyum folyo kapatılarak mikrodalga fırında 60 saniye tutuldu. Çıkarılıp hafifçe karıştırıldıktan sonra tekrar 15 saniye mikrodalga fırınında tutuldu ve bu işlem agar tamamen eriyinceye kadar tekrarlandı.
4. El yakmayacak kadar soğuduktan sonra 4µl 'ethidium bromide' katılarak yatay jel elektroforez tankına dökülerek katılaştırıldı.

3.6.4.1. Yöntem

1. Çoğaltılan örneklerden 5'er µl alıp üzerine 3'er µl yükleme boyasıyla karıştırılarak donmuş olan %1,5 agaroz jeldeki kuyucukların dibine düşmesi sağlandı.
2. Boş bir kuyuya 5µl marker koyuldu. Yatay jel elektroforez tankındaki jelin içindeki örnekler 120 voltta 20 dakika yürütülmüş ve etidyum bromid ile

boyanarak elektroforezi takiben ultraviyole ışınları altında izlenen jelde; 489 baz çiftlik ürünler izlenen örnekler pozitif kabul edilmiştir.

3.7. JEL EXTRAKSİYON PROTOKOLÜ

3.7.1. Gereçler

Solüsyon I, II, III

3.7.2. Araçlar

Santrifüj cihazı (EPPENDORF, Almanya)
Kuru Isıtıcı Blok (HVD, Avusturya)
Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, ABD)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
UV Translüminatör (VILBER-LOURMAT TFX-20.M, Fransa)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)
Hassas Terazi (METTLER-TOLEDO, İsviçre)
Otoklav (NÜVE, Türkiye)
Derin Dondurucu (SANYO, Japonya)
Santrifüj Tüpleri 15 ml (MERT, Türkiye)
Ependorf Tüpleri 1,5 ml (GREINER BIO-ONE, Almanya)
Buzdolabı
Cam tüpler
Thermal cycler

3.7.3. Yöntem

1. İntegron pozitif örnekler jelde yürütüldü ve ultraviyole ışınları altında (489 baz çiftlik ürünler) pozitif bandın etrafından dikkatlice kesilerek 1,5 ml'lik ependorf tüpüne aktarıldı.

2. Kesilen jelin ağırlığının 3 katı kadar hacimde solüsyon II eklendi

3. Isı bloğunda 60 derecede 15 dakika bekletilirken, 2-3 kez altüst edilerek çalkalandı.

4. Jelin tamamen eridiği görülünce 15 ml silika eklenerek homojenize edilerek, 5-10 dakika beklendi ve 3000 devirde 10 saniye santrifüj edilir.

5. 1000 µl solüsyon III eklendikten sonra homojenize edilip, 3000 devirde 30 saniye santrifüj edildi ve süpernatan döküldü.

6. 1000 µl solüsyon III eklenip homojenize edildi, 10.000 devirde 1 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatan döküldü 15-20 dakika kurutuldu.

7. 45 µl distile su eklendikten sonra homojenize edilip, 2 dakika oda ısısında bekletildi.10000g 1 dakika santrifüj edilip dipteki kısma değmeden süpernatan alındı.

3.8. PZR ÜRÜNLERİNİN KESİLMESİ

3.8.1. Gereçler

Hinf 1 (Fermantas Mol. Biol. Kanada)

Etil Alkol (SIGMA, ABD)

Agaroz (VİVANTİS, ABD)

DNaz RNaz içermeyen deiyonize su

3.8.2. Araçlar

Elektroforez tankı (SUNRİSE, A.B.D)
Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, ABD)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
UV Translüminatör (VILBER-LOURMAT TFX-20.M, Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)
Mikrodalga Fırın (VESTEL, Türkiye)
Hassas Terazi (METTLER-TOLEDO, İsviçre)
Otoklav (NÜVE, Türkiye)
Derin Dondurucu (SANYO, Japonya)
Ependorf Tüpleri 1,5 ml (GREINER BIO-ONE, Almanya)

3.8.3. Yöntem

İntegron Sınıfının Belirlenmesi:

İntegron sınıfı, (integraz PZR ürünlerinin) HinfI restriksiyon enzimleri analiziyle saptandı.

Yukarıda jel ekstraksiyonundan temiz olarak elde edilen PZR ürünleri ile 1µl HinfI tamponu, 1 µl HinfI enzimi, 10 µl toplam hacimde 3 saat 37^0C'de inkübe edildikten sonra %1,5'lik agaroz jelde yürütüldü ve bandlar incelendi.

4. BULGULAR

İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na Ocak 2010-Şubat 2010 tarihleri arasını kapsayan dönemde gelen farklı klinik örneklerden izole edilen toplam 50 adet *A.baumannii* suşu değerlendirilmiştir.

Acinetobacter üretilen hastaların 30 (%60)'u erkek ve 21 (%40)'ı kadındı. Çalışmaya alınan 50 *A.baumannii* izolatı trakeal aspirat (17, %34), dolaşım sistemi örnekleri (kan ve kateter 17, %34), apse (10, %20), balgam (3, %6) plevra mayii (2, %4), idrar (1, %2) olmak üzere farklı klinik örneklerden elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 4. *A.baumannii* suşlarının izole edildikleri materyaller ve görülme oranları

İzolasyon yeri	Örnek yüzde oranları
Trakeal aspirat	%34
Kan ve kateter	%34
Apse	%20
Balgam	%6
Plevra mayii	%4
İdrar	%2

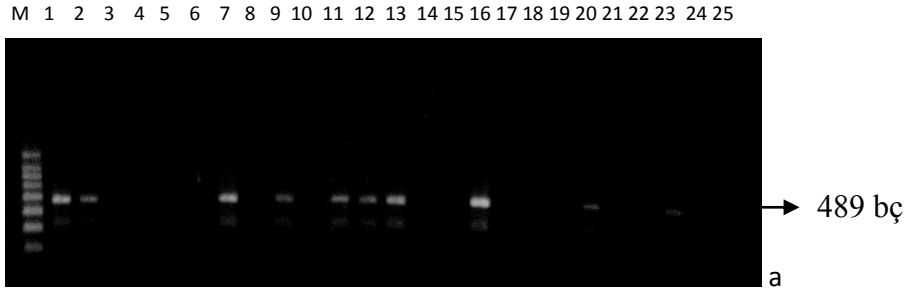
A.baumannii'nin en fazla izole edildiği birimlerin sırasıyla 22 (%44) köken ile reanimasyon servisi ve 15 (%30) köken ile cerrahi servisi olduğu saptandı. İmipenem dirençli bakterilerin de yine bu iki birimde en fazla izole edildiği tespit edildi. Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin (n:50) 22'si (%44) anestezi ve reanimasyon, 10'u(%20) acil, 8'i(%30) genel cerrahi, 4'ü(%8) beyin cerrahisi, 2'si(%4) göğüs cerrahisi, 1'i(%2) göğüs hastalıkları, 1'i(%2) el cerrahisi, 1'i (%2) üroloji, 1'i(%2) romatolojide yatan hastalardan izole edilmiştir. İzolasyon yapılan klinik servisler Tablo 3'de verilmiştir.

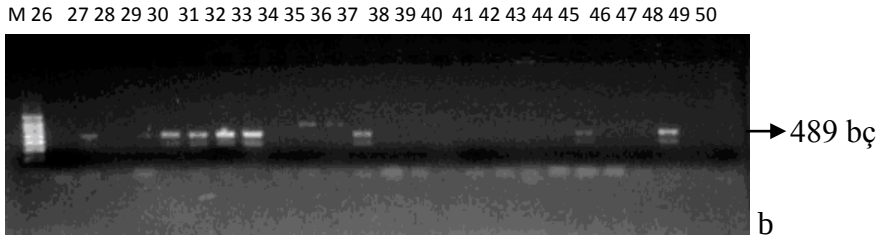
Tablo 5. *A.baumanni* izolatlarının gönderildikleri kliniklere göre dağılımı

KLİNİK	HASTA SAYISI	%
Anestezi ve Reanimasyon	22	44
Acil Servis	10	20
Genel Cerrahi	8	16
Beyin Cerrahisi	4	8
Göğüs Cerrahisi	2	4
Üroloji	1	2
Romatoloji	1	2
Göğüs Hastalıkları	1	2
El Cerrahisi	1	2

PZR Sonuçları:

İzolatların integron taşıyıcılıkları hep35 (5' TGC GGG TYA ARG ATB TKG ATTT 3') ve hep36 (5' CAR CAC ATG CGT RTA RAT 3') primerleri kullanılarak, araştırılmıştır. 50 izolatın 17'sinden (%34) integrona ait 489 bç büyüklüğünde PZR ürünü elde edilmiştir.





Şekil 1a,b. Klinik *Acinetobacter* izolatları arasındaki integronların PZR ile belirlenmesi

a. (İntegron pozitifliği 1,2,7,9,11,12,13,16 ve 20 nolu suşlarda görülmektedir).
b. (İntegron pozitifliği (27,30,31,32,33,37,45 ve 48 nolu suşlarda görülmektedir

Restriksiyon enzim kesim sonuçları

İntegron pozitif suşların HinfI enzimiyle kesimi sonucu %100 (17/17)'ünün Sınıf 1integron yapısı taşıdıkları ortaya konulmuştur. Kullanılan primerlerle elde edilen PZR ürününde HinfI ile kesim bölgeleri Sınıf I, II ve III için Molecular tool kit (http://arbl.cvmbs.colostate.edu/molkit/index.html) programındaki restriksiyon enzim analiz programı ile araştırılmıştır. Bu programda belirlendiği gibi elde edilen PZR ürünü HinfI enzimi ile kesilmemiştir. Bu nedenle Sınıf I integron olarak değerlendirilmiştir.

İntegron varlığı ile antibiyotik direnç paternleri arasındaki ilişki

Çalışılan suşlarda integron varlığı ve antibiyotik direnç sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir. İntegron varlığı ve direnç paternleri kıyaslandığında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Örneğin bir suş hariç, integron bulunduran ve bulundurmayan tüm suşlarda SAM (sulbaktam/ampisilin), PİP (piperasilin) ve TIC (tikarsilin) antibiyotiklerine karşı direnç belirlenmiştir. İntegron bulunduran ve bulundurmayan tüm suşlarda TIG (tigesiklin) antibiyotiğine karşı benzer oranda duyarlılık belirlenmiştir.

Tablo 6. Test edilen 50 *Acinetobacter* suşunun integron pozitivitesi ile antibiyotik duyarlılıkları arasındaki ilişki

Suşlar	*İntegron Taşıyıcılığı*	SAM	TIC	PİP	PIP/TA	CTZ	CRO	SUL/SE	FEP	IMP	MEM	AK	GN	TOB	CIP	LEV	TET	TIG	COL
1.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	I	S	R	I	R	S	S
2.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	R	R	I	S	S
3. suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	S
4. suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	S
5. suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	I	R	S	S
6.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	S
7.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I	R	I	R	S	S
8.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	I	R	S	S	S
9.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
10.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	I	R	R	S	S
11.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
12.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S
13.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	I	R	R	R	I	R
14.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S	S
15.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	I	R	I	S
16.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S
17.suş	Negatif	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
18.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	I	R	I	R	S	S
19.suş	Negatif	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
20.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	S	R	R	I	S	S
21.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S	S
22.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	I	R	R	R	S	S
23.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I	R	I	R	R	R	S	S
24.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	I	R	I	R	S	S
25.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S	S	I	R	I	R	S	S
26.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
27.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S	R	S	R	R	R	S	S
28.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	I	R	S	R
29.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	S
30.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	S	S
31.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	I	R	R	R	S	S
32.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I	S	R	R	S	S	S
33.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	R	S	S
34.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	R	S	S
35.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	S	R	S	I	S	R	S	R	R	R	S	S
36.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	S	R	I	R	S	S
37.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	R	R	I	R
38.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	S	R	R	I	S	S
39.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I	I	R	I	R	S	S
40.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	S	R	R	I	S	S
41.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	S	S	I	R	I	R	S	S
42.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R	S	R	I	R	S	S
43.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	S	S
44.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	I	S	I	R	I	R	S	S
45.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R	S	S	R	R	R	S	S
46.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	S	S	R	S	R	S	S
47.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	I	R	R	R	S	S
48.suş	Pozitif	R	R	R	R	R	R	R	S	S	I	S	R	I	R	R	R	S	S
49.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	S	R	R	R	S	S	I	R	I	R	S	S
50.suş	Negatif	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	I	R	R	R	S	S

GM: Gentamisin, AK: Amikasin, AMC: Amoksisilin/klavulanik asit, PIP: Piperasilin, TZP: Piperasilin/tazobaktam, CRO: Seftriakson, FEP: Sefepim, CTX: Sefotaksim, CAZ: Seftazidim, SXT: Trimetoprim/Sülfametaksazol, TET: Tetrasiklin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, MEM: Meropenem, IPM: İmipenem TİG: Tigesiklin, TİC: Tikarsilin, SUL/SE: Sulbaktam/Sefoperozon

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de özellikle YBÜ'leri başta olmak üzere hastane enfeksiyonlarında, izolasyon sıklığı artan mikroorganizmalar arasında *Acinetobacter* cinsi ve özellikle de *A. baumannii* kökeni bulunmaktadır (Koeleman JG ve ark., 2001). *Acinetobacter*'lerin özellikle integronlar, plazmidler ve transpozonlarla aktarılan direnç genleri olan genetik elementlerle çoklu ilaç direnci geliştirmeleri çeşitli araştırmalara konu olmuştur (Perez, 2007). Hastane kaynaklı *Acinetobacter* izolatlarında antimikrobiyal direnç ve integron taşıyıcılığı arasındaki bağlantının araştırılması, direnç mekanizmalarına açıklık getirilmesi ve epidemiyolojik verilerin ortaya konulması açısından yararlı görülmektedir (Koeleman, 2001; Liu, 2006).

Epidemik *A.baumannii* suşlarında integron taşıyıcılığı, sporadik olanlara oranla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (Johannes, 2001; Koeleman, 2001).

İntegronlar antibiyotik direnç genlerinin dağılımında ve suşların nozokomiyal yayılımında önemli rol oynamaktadır. İntegronların PZR yöntemi ile araştırılması, *A.baumannii* suşlarının epidemik potansiyelini ortaya koymada hızlı, basit ve etkili bir teknik olarak görünmektedir. *A.baumannii*'nin antibiyotik direnç mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalarda, dirençten sorumlu genlerin taşınabilir plazmidler ve transpozonlar üzerinde yer aldığı gösterilmiştir (Oh, 2002; Gaur, 2007). Son yıllarda integronlar üzerinde yerleşen genlere bağlı yeni bir direnç mekanizması ortaya konulmuştur. İntegronlar, antibiyotik direncini kodlayan gen kasetlerini içeren, hareketli, transpozon benzeri genetik elemanlardır. İntegronların yeni bir bakteriye transferi ya da direnç genlerini kodlayan gen kasetlerinin insersiyonu, ÇİD'li şuşların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu gen kasetlerinin insersiyon ya da delesyonu, integraz ailesine bağlı bölgeye özel rekombinazlar aracılığıyla olmaktadır. İntegraz gen dizilerine bakılarak bugüne kadar 6 tip integron tanımlanmış olmakla birlikte, *Acinetobacter* de dahil olmak üzere gram-negatif bakterilerin klinik izolatlarında sıklıkla sınıf I, II ve III integronlara rastlanılmaktadır (Gallego ve Towner, 2001; Oh, 2002; Turton, 2005; Gaur, 2007).

İntegronlar spesifik bir yere yerleşmiş olan bir veya daha fazla direnç geni ve mobil elementlerdeki (gen kasetleri) direnç genlerini yakalayabilen hareketli DNA elemanlarıdır İntegronlar, 5' korunmuş bölgesi, 3' korunmuş bölgesi ve değişken bölgeden oluşur. 5' bölgesinde integraz genini (*intl*), bitişik rekombinasyon bölgesini (*attI*) ve değişken bölgede elde edilen gen kasetinin ekspresyonunu başlatan bir promoter (tetikleyici) içerir. 3' korunmuş bölgesinde ise sulfonamidlere ve antiseptiklere direnç gelişimine neden olan *sul* ve *qac* geni bulunmaktadır. Gen kasetleri, yaklaşık 1 kb boyutunda, tek bir gen ve 59 baz element adı verilen rekombinasyon bölgesini içeren, küçük dairesel, DNA parçalarından oluşmaktadır (Bennett, 1999).

Bu araştırmanın amacı hastane enfeksiyonuna sebep olan *Acinetobacter* suşlarında integron taşıma sıklığı ve integron sınıflarının PZR ile tiplendirilmesinin (integron sınıflarının belirlenmesidir) yanısıra integron taşıyıcılığı ile antibiyotik direnç paterni arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* türlerinde sınıf 1 integron yapısının yaygın (%35-100) olduğu bildirilmiştir (Oh, 2002; Gaur, 2007; Turton, 2005; Koeleman, 2001). Bizim çalışmamızda ise suşların %34'nde (17/50) integron taşıyıcılığı bulunmuştur. Bu suşlar sınıf I yapısında integron olup, sınıf II ve III integronlar saptanmamıştır.

İntegron yapısı taşıyan izolatlara günümüzde artan oranda rastlanılması, antibiyotik direnç oranlarındaki artışı da açıklar görünmektedir. İntegron bölgesine birden fazla direnç geninin girmesi, ÇİD'li suşların görülmesine de yol açmaktadır. Sınıf I integron taşıyan izolatlar beta-laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere, florokinolonlara ve sülfametoksazole direnç göstermektedirler (Oh, 2002). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre, 17 suşta tespit ettiğimiz integron, sınıf I integron olarak belirlenmiştir. Buna karşın integron pozitif olan ve olmayan suşların antibiyotik direnç paternleri incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bakteri direnç oluşumunun sadece integron varlığıyla araştırılmasının doğru olamayacağını düşündürmektedir.

Düşük hastalık potansiyeli olan *Acinetobacter*'ler erişkinlerin %25'inde deride kolonize olabildiğinden hastane personelinin ciltlerindeki kolonizasyon uzun süreli

hastane enfeksiyonu salgınlarında tanımlanamayan rezervuar olarak kalabilmektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda kolonizasyonu ciddi enfeksiyonlar izleyebilmektedir (Roberts, 2001; Allen ve Hartman, 2005).

Antibiyotiklere duyarlılık; ülkeler merkezler, hatta hastanelerin bölümleri arasında farklılık göstermektedir. Farklı epidemiyolojik koşullar, antibiyotik kullanım paternleri ve antibiyotik kontrol politikaları, bu farklılıkların yansıması olabileceği vurgulanmıştır (Saltoğlu, 2007).

Gaur ve ark.'nın (Gaur, 2007) Hindistan ve Nepal'de 2007 yılı Kasım ayında yaptıkları 86 *A.baumannii* suşunu içeren çalışmalarında integron varlığı ile ÇİD arasındaki ilişki araştırılmıştır. İzolatların %43.02'sinin (37/86) integron taşıdığı saptanmıştır. Sınıf II integronlar suşların %18,9 bulunurken, sınıf I integronlar %81.1 olarak belirlenmiştir. Her iki ülkede de sınıf II izolatların çoğu (%71) postoperatif hastane enfeksiyonları arasında yer almıştır. *A.baumannii*'de integronların varlığı belirgin olarak bakterinin bazı antimikrobiyallere direnci ile ilişkili bulunmuştur. İntegron pozitif izolatların %85.7'sinin beş antibiyotiğe (amikasin siprofloksasin, meropenem, sefoperazon/sulbaktam seftazidim) karşı dirençli bulunmuş ve integron varlığı ile 5 antibiyotiğe karşı ÇİD arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki integron-negatif izolatlarda saptanmamıştır.

Japoni ark.'nın (Japoni, 2011) İran'da Ekim 2008 Eylül 2009 tarihleri arasında 88 *Acinetobacter* suşunu içeren çalışmasında izolatların 42'sinin (%47.7) sınıf I, 3'ünün (%3,4) sınıf II ve 2'sinin de (%2.3) her iki sınıf integronu beraber taşıdıkları saptanmıştır. Fakat sınıf III integron belirlenmemiştir. Sınıf I integron, sınıf II'ye göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (%47.7 - %3.4). Sonuçlara göre veriler izolatların integron varlığı ve 6 antibiyotiğe (norfloxacin, seftazidime, gentamisin, siprofloksasin, sefepime ve amikasin) ÇİD arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Fakat kalan antibiyotiklere direnç gösteren izolatların çoğu ile integron varlığı arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır. Bunun transpozon, plazmid gibi diğer direnç determinantlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Japoni S., 2011).

Taylant'ta Maharaj Nakhon Si Thammarat Hastanesinde 2006 yılı Mart ve Temmuz ayları arasında VAP (ventilasyonla ilişkili pnömoni) hastalarının trakeal

aspiratlarından 96 *A.baumannii* izolat toplanmıştır (Sirichot, 2009). 63 ÇİD'li *A.baumannii* izolatı (%67) integron-pozitif olarak saptanmıştır. Bu çalışmada suşların 43'ünün (%34.4) sınıf I ve 3'ünün (%2.2) sınıf II integron taşıdıkları belirlenmiştir. İntegron-pozitif *A. baumannii* izolatlarının çoğu (%91) test edilen 6 ila 9-10 antibiyotiğe (ampisilin, siprofloksasilin, amoksisilin/klavulanat, sefotaksim, seftazidim, gentamisin. amikasin, netilmisin, imipenem, sefoperazon/sulbaktam) dirençli bulunmuştur. İntegron-pozitif izolatlarda en az 4 antibiyotiğe direnç görülürken, integron-negatif izolatlarda en çok 3 antibiyotiğe direnç saptanmıştır. Sonuç olarak integron varlığı ile ÇİD arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu farklılık, muhtemelen izolatların antibiyotik direnç genleri, plazmid veya transpozon gibi diğer mobil elementlerle kazanılabileceğini düşündürmüştür (Sirichot, 2009).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada Eylül-2006-Ağustos 2007 tarihleri arasını kapsayan bir yıllık dönemde Sağlık Bakanlığı Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden farklı klinik örneklerden hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen karbapeneme dirençli toplam 89 adet *A.baumannii* suşu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Moleküler Tanı ve Araştırma Laboratuvarı'nda değerlendirilmiştir. Bu suşların %93.3 (83/89)'ünün sınıf I integron yapısı taşıdıkları ortaya konulmuştur. Bu çalışmada alınan 89 izolatın hepsinin, karbapeneme dirençli suşlar olarak seçilmiş olması, saptanan yüksek integron taşıyıcılığı ile uyumlu olarak bulunmuştur (Dolapçı, 2010).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, aynı genotipi taşıyan izolatların farklı integronlar taşıyabildikleri gibi, farklı genotiplerdeki ilişkisiz izolatların aynı integrona sahip olabildikleri de ortaya konulmuştur (Turton, 2005; Ruiz, 2003). Yine aynı çalışmalarda, genotip ve integron tipinin birlikte değerlendirilmesinin epidemiyolojik çalışmalar için daha faydalı olabileceği görüşü savunulmaktadır (Ruiz, 2003; Turton, 2005).

Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin (n:50) 22'si (%44) anestezi ve reanimasyon, 10'u(%20) acil, 8'i(%30) genel cerrahi, 4'ü(%8) beyin cerrahisi, 2'si(%4) göğüs cerrahisi, 1'i(%2) göğüs hastalıkları, 1'i(%2) el

cerrahisi, 1'i (%2) üroloji, 1'i (%2) romatolojide yatan hastalardan izole edilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinin, yoğun bakım, anestezi ve reanimasyon ile diğer cerrahi kliniklerde daha sık hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmasının nedeni, bu kliniklerde kritik hastaların olması ve bu hastalara uygulanan mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, birden çok hastalığın olması, komplikasyonların varlığı, savunma mekanizmalarındaki bozukluk, immunsupresyon ve malnütrisyon varlığı gibi intrensek; endotrakeal tüp ve cerrahi drenlerin uygulanması, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık olması ile ilişkilendirilmiştir (Kropec, 1993; Ecker, 2006). İmipeneme dirençli kökenlerin en sık görüldüğü servisler reanimasyon (%100) ve genel cerrahi (%100) dir. Reanimasyon servisinin hem *A. baumannii'nin* en fazla izole edildiği servisler arasında birinci sırada yer alması hem de imipenem dirençli bakterilerin en sık görüldüğü servis olması, bu bölümde *A. baumannii* kökenlerinin endemik olarak yerleştiğini düşündürmektedir.

Bu konudaki literatürü incelediğimizde ülkemizde yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, etkenlerin büyük çoğunluğu solunum sistemine ait örneklerden izole edilmiştir (Özdemir M., 2009) *Acinetobacter* türleri sıklıkla YBÜ'deki mekanik ventilatörlü hastalarda solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bu çalışmada *A. baumanni'nin* yüksek oranda trakeal aspirattan izole edilmesinin ventilatör ekipmanlarındaki kolonizasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

A.baumannii suşlarına bağlı enfeksiyonların uygun tedavisi için daha fazla suşla ve farklı antibiyotik kombinasyonları ile yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm in vitro çalışmaların in vivo ortamı yansıtmadığı bilinmekle beraber, kombinasyonda sağlanacak etkinin suşa özel olması nedeniyle kombinasyon uygulanacak her hastada imkanlar dahilinde etkinin in vitro araştırılarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak çoğul ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarında tedavi açısından ciddi problemlerle karşı karşıya kalınmaktadır. Klinik kullanıma giren veya girme umutları olan antibiyotiklerin son yıllarda oldukça azalması, yakın bir gelecekte

uygun ve etkili bir tedavisi olmayabilecek olan bu çoğul antibiyotiğe dirençli izolatlar nedeniyle antibiyotik kullanım stratejilerinin ve enfeksiyon kontrolünün önemi ortaya çıkmaktadır (Akalın, 2007).

Bizim çalışmamızda *A. baumannii* suşlarının integron pozitiflik oranları diğer çalışmalarla uyumludur. Ancak integron varlığı ile antibiyotik direnç paternleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç bakteri direnç oluşumunun sadece integron varlığına bağlı olmadığını düşündürmekte ve daha sağlıklı veriler için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma sonunda elde ettiğimiz bulguların ileride yapılacak çalışmalar için bir referans niteliğinde olacağı ve bu konuda daha kapsamlı araştırmalara gereksinim bulunduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İntegronlar direnç determinantlarının kazanılması ve sunumunu sağlayan özelleşmiş genetik yapılardır. Bu çalışmada, toplam 50 *Acinetobacter* spp. izole edilerek çalışmaya alınmış ve integron taşıyıcılığı araştırılmıştır. Suşların 17'sinin (%34) integron yapısı taşıdığı ve bu integronların tamamının sınıf I integron yapısında olduğu saptanmıştır.

2. Buna karşın integron pozitif olan ve olmayan suşların antibiyotik direnç paternleri incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bakteri direnç oluşumunun sadece integron varlığıyla araştırılmasının doğru olamayacağını düşündürmektedir.

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde *Acinetobacter* ilişkili enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter spp.* suşlarının integron taşıyıcılık oranlarını, tiplerini ve antibiyotik direnci ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu amaçla, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvar'ında Ocak 2010-Şubat 2010 tarihleri arasında çeşitli klinik izolatlardan izole edilen 50 *Acinetobacter baumanni* çalışmaya dahil edilmiştir. Suşların 17'sinin (%34) integron yapısı taşıdığı ve bu integronların tamamının sınıf I integron yapısında olduğu saptanmıştır. Buna karşın integron pozitif olan ve olmayan suşların antibiyotik direnç paternleri incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç bakteri direnç oluşumunun sadece integron varlığıyla araştırılmasının doğru olamayacağını düşündürmektedir.

SUMMARY

Acinetobacter related infections in intense care units are substantial causes for morbidity and mortality. Objective of this study is to investigate the integron bearing rates, types and the relation between antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp. strains isolated from various clinical samples. For that purpose, 50 *Acinetobacter baumanni* strain has been isolated from various clinical isolates between the dates January 2010-February 2010 in Ibn-i Sina Hospital Central Bacteriology

Laboratory. It is determined that 17 of the strains (34%) carry integron structure and those integrons are in class I integron structure. On the contrary, when the antibiotic resistance patterns of strains with positive integron or without positive integron had been examined, any significant difference could not be determined. This conclusion may suggest that the searching the integron existence alone for determining bacterial resistance formation might not be accurate.

KAYNAKLAR

Actis, L.A., Tolmasky M.E., Crosa L.M., Crosa J.H. (1993). Effect of iron-limiting conditions on growth of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infectious Diseases,* **31:** 2812-2815.

Agodil, A., Zarrilli R., Barchitta M., Anzaldi A., Di Popolo A., Mattaliano A., Ghiraldi E., Travali S. (2006). Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, **12:** 241-247.

Akalın, H. (2007). Çoklu İlaç Direncinde Tedavi Yaklaşımı ve İlaç Politikaları. *Ankem Dergisi*, **21(Ek 2):** 186-191.

Akata, F., Otkun M., Kuloğlu F., Erkan T., Keskin S., Tuğrul M. (2006). Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde nozokomiyal infeksiyon oranlarının değerlendirilmesi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, **10 (ek 1): 38:** 1938–41.

Akdeniz, S. (2002). Yoğun bakımda hastane enfeksiyon kontrol hemşiresinin rolü. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2(1):** 9-13.

Akdeniz, S., Ünlü H. (2004) Yoğun bakım hemşireliği. *Yoğun Bakım Dergisi*, **4(3):** 179-185.

Aktaş, Z., Bal Kayacan Ç. (2008). Investigation of metallo-beta-lactamase producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* by E-test, disk synergy and PCR. *Scan Journal of Infectious Diseases,* **40:** 320-5.

Aktaş, F. (2004). Gram negatif-bakterilerin hastane enfeksiyonlarindaki rolü ve epidemiyolojisi. (edt. Ulusoy S., Leblebicioğlu H., Arman D.). Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri Infeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara, 199-201.

Allen, D.M., Hartman B.J. (2005). *Acinetobacter* species. In: Mandel G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2:** 2632-2636.

Allen, D.M., and Hartman B.J. (2006). *Acinetobacter* species, s. In G. L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, P.A. 2632–2636.

Alp, E., Ese D., Yıldız O., Andreas Voss A., Melchers W., (2006). Doğanay M. Genotypic analysis of *Acinetobacter* bloodstream infection isolates in a Turkish university hospital. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases,* **38:** 335-340.

Alp, E., Muhammet G., Orhan Y. ve ark. (2004). Yoğun bakım ünitelerimizde nozokomiyal pnömoni insidansı, etkenleri ve antibiyotik direnci. *Flora,* **9(2):**125-31

Alp, E., ve ark. (2009). Bir dahiliye yoğun bakım ünitesinde entübe hastalarda pek çok ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* için risk faktörleri ve yayılımı. *Turkish Journal of Medical Sciences,* **39 (5):** 761-769

Altoparlak, U., Aktaş F., Çelebi D., Özkurt Z., Akçay M.N. (2005). Prevalence of metallobeta lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combination against these isolates. *Burns Unit. Burns,* **31**: 707- 10.

Andreoli, T.E., Bennet J.C., Carpenter C.J. (2001). Plum F.Cecil Essentials of Medicine. Tuzcu M (eds) W.B. Saunders Company, Nobel Tıp Kitabevleri, 113-171.

Anstey, N.M., Currie B.J., Hassell M., Palmer D., Dwyer B., Seifert H. Community-acquired bacterimic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *Journal of Infectious Diseases,* **40:** 685-686.

Aoki, S., Hirakata Y., Kondoh A., Gotoh, N., Yanagihara K., Miyazaki, Y.Tomono K., Yamada,Y.,Kohno, S., Kamihira, S. (2004*).Virulence of Antimicrobial Agents Chemotherapy,* **48:** *1876-1878.*

Appleman, M.D., H. Belzberg, D.M. Citron, P.N. Heseltine, A.E. Yellin, J. Murray and T. V.Berne T.V. (2000). In vitro activities of nontraditional antimicrobials

against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrobial Agents Chemotherapy,* **44:** 1035-1040.

Arakawa, Y., Murakami M., Suzuki K. et al. (1995). A novel integron-like element carrying the metallo- ß-lactamase gene *bla*IMP. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **39:** 1612- 1615.

Arda, B., Yamazhan T., Ulusoy S., Özinel M.A. (2000). Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen non-fermantatif Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki 4 yıllık değişim (1995-1999) (özet). *Ankem Dergisi***, 14(2):** 153.

Arroyo, L.A., Garcia-Curiel A., Pachon-Ibanez M.E., Llanos A.C., Ruiz M.,J. Pachon J. and Aznar J. (2005). Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infectious Diseases*, **43:** 903-905.

Aygün, G., Öztürk G. (2004). *Acinetobacter* cinsi bakteriler ve enfeksiyonları Vahaboğlu H (eds). Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar, 21-25.

Aygün, G. (2003). Yoğun bakım birimi enfeksiyonlarında çevre şartlarının önemi. *Klimik dergisi,* **16(3):** 106-107.

Bahar, H, Esen N. (2002). *Acinetobacter* ve diğer nonfermentatif basiller. Topçu A.W., Söyletir G., Doğanay M. (edt). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp 60 60 Kitabevleri, 1618-1623.

Bahar, H., Esen N. (2008). *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller içinde: Topçu A.W., Söyletir G., Doğanay M. (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi*:* İstanbul, 2195-2201.

Bahar, G., Mazzariol R., Koncan R., Mert A., Fontana, R., Rossolini, G.M., Cornaglia, G. (2004). Detection of VIM-5 metallo-ßlactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* **54:** 282-283.

Bartual, S.G., Seifert H., Hippler C., Luzon M.A., Wisplinghoff H., Rodriguez-Valera F. Development of a multilocus seguence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii. Journal of Infectious Disease,* **43 (9):** 4382-4390.

Başustaoğlu, A, Özyurt M. (1998). Nozokomiyal Patojen Olarak *Acinetobacter*'lerin Mikrobiyolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi,* **2:** 2: 88-93.

Bayat, A, Shaaban H., Dodgsonb A., Dunna K.W. (2003). Implications for Burns Unit design following outbreak of multi-resistant *Acinetobacter* infection in ICU and *Burns Unit. Burns,* **29;** 303–306.

Bennett, P. M. (1999). Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **43:** 1–4.

Bergogne–Berezin, E., Towner K.J. (1996). *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, **9:** 148-65.

Bilgehan, H., (1995). *Acinetobacter* Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Şafak Matbaacılık: İzmir, 312-42.

Bonomo, A.R., Szabo D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, **43:** 49-56.

Bolmström, A., Karlsson A., Engelhardt A. et al. (2007). Validation and reproducibility assessment of tigecycline MIC determinations by E test. *Journal of Clinical Microbiology,* **45:** 2474- 9.

Bou, G., Cervero G., Dominguez M.A., Quereda C., Martinez-Beltran J. (2000). Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem hydrolyzing enzyme: high level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *Journal of Clinical Microbiology,* **38:** 3299-3305.

Bou, G., and Martinez-Beltran J. (2000). Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC ß-lactamase in *Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44:** 428-432.

Bouvet P.J.M., Grimont P.A.D. (1986) Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *A.baumannii* sp. nov., *A.haemolyticus* sp. nov., *A.johnsonii* sp. nov,. *Acinetobacter junii* sp.nov. and emended descriptions of *A.calcoaceticus* and *A. lwoffii*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, **36:** 228-40.

Brown, S. and Amyes S. (2006). OXA (ß)-lactamases in *Acinetobacter:* the story so far. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57:** 1-3.

Bush, K., Jacoby, G.A., and Medeiros, A.A. (1995). A functional classification scheme for ß-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39:** 1211-1233.

Can, F., Kurt-Azap Ö., Demirbilek M., Karabay G., Ergin F., Arslan H. (2006). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Biyofilm Oluşumu. *Infeksiyon Dergisi*, **20(3):** 159-163.

Canduela, M. J., Gallego L., Sevillano E., Valderrey C., Calvo F. and Perez J. (2006). Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from elderly patients with respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57:** 1220-1222.

Celenza, G., Pellegrini C., Caccamo M., Segatore B., Amicosante G., and Perilli M. (2006). Spread of bla(CTX-M-type) and bla(PER-2) ß-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57:** 975-978.

Chen, M.Z., Hsueh P.R., Lee L.N., Yu C.J., Yang P.C., Luh K.T. (2001). Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii. The American College of Chest Physicians*, **120:** 1072-1077.

Choi, J.Y., Park Y.S, Cho C.H., S. Y. Shin, Song Y.G.,Yong D., Lee K. and Kim J.M. (2004). Synergic in-vitro activity of imipenem and sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Microbiology and Infection*, **10:** 1098-1101.

Chu, Y.W., Leung C.M., Houang E.T.S., N.G. Kc, Leung C.B., Leung H.Y., et al. (1999). Skin carriage of *Acinetobacters* in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*, **37 :** 2962

D'Agata, E.M.C., Thayer V., Schaffner W. (2000). An Outbreak of *Acinetobacter baumannii*: The İmportance of Cross-Transmission, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **21:** 588-591.

Da Silva, G.J., Correia M., Vital C., Ribeiro G. J., Sousa J.C., Leitao R., Peixe L. and Duarte A. (2002). Molecular characterization of bla(IMP-5), a new integron-borne metallo-ß-lactamase gene from an *Acinetobacter baumannii*, **19;** 308-315.

Docquier, J.D., Lamotte-Brasseur J., Galenli M., Amicosante G., Frere J.M., Bush K., Rossolini G.M. (2003). On functional and structural heterogeneity of VIM-type metallo-ß-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **51:** 257-266.

Dolapçı, İ., Karahan, Z.C., M. İpek, Us E., Çöloğlu D., Ulusoy M., Tekeli A. (2010). Klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli *A.baumannıı* suşlarında sınıf 1 integron taşıyıcılığının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni,* **44:** 547-552

Dolzani, L.E., Tonin Lagatolla C., Prandin L., and Monti-Bragadin C. (1995). Identification of *Acinetobacter* isolates in the *A. calcoaceticus-A.baumannii* complex by restriction analysis of the 16S-23S rRNA intergenicspacer sequences. *Journal of Clinical Microbiology*, **33:** 1108-1113.

Dupont, M., Pages J.M., Lafitte D., Siroy A., and Bollet C. (2005). Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Proteome Research*, **4:** 2386-2390.

Dy, M.E., Nord J.A., LaBombard V.J., and Kislak J.W. (1999). The emergence of resistant strains of *Acinetobacter baumannii*: clinical and infection control implications. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **20:** 565-567.

Echenique, J.R, Arienti H., Tolmasky M.E., Read R.R., Staneloni R.J, Crosa J.H., Actis L.A. (1992). Characterization of a high-affinity iron transport system in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*, **174:** 7670-7679.

Ecker, J.A., Massire C., Hall T.A., Ranken R. (2006). Identification of *acinetobacter species* and genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*, **44:** 2921-2932.

Endimiani, A., Luzzaro F., Migliavacca R., Mantengoli E., Hujer A.M., Hujer K.M., Pagani L., Bonomo R.A., Rossolini G.M. and Toniolo A. (2007). Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum ß-lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **51:** 2211-2214.

Ertek M, Yazgı H, Özkurt Z, Uyanık MH, Aktaş O. (2003). Hastane izolatlarında aminoglikozid direnci. *ANKEM Dergisi*, **17:** 400-4.

Falagas, M.E., Karveli E.A. (2007). The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications, *Clinical Microbiology and Infection*, **13:** 117–119.

Falagas, M.E, Kasiakou S.K. (2005). Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram Negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **40:** 1333–41.

Falagas, M.E., Koletsi P.K., Bliziotis I.A. (2006). The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*, **55:** 1619–1629.

Fernandez-Cuenca, F., Martinez-Martinez L., Conejo M.C., Ayala J.A., Perea E.J., Pascual A. (2003). Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **51:** 565-574.

Ferrara, A.M., (2006). Potentially multidrug-resistant non-fermentative Gram-negative pathogens causing nosocomial pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **27:** 183–195.

Fillaux, J., Dubouix A., Conil J.M., Laguerre J., Marty N. (2006). Retrospective Analysis of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated During a 4-Year Period in a University Hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **27:** 647-653.

Forbes, B.A., Sahm D.F., Weissfeld A.S. (eds). (2007). *Acinetobacter, Stenotrophomonas* and Similar Organism. In: Bailey and Scottt's Diagnostic Microbiology. (12thEd). Missouuri, Mosby Elsevier, 334- 339.

Gales, A.C., Pfaller M.A., Sader H.S., Hollis R.J., Jones R.N. (2004). Genotypic characterization of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter* spp. isolated in Latin America. *Microbial Drug Resistance*, **10:** 286–91.

Gales, A. C., R. Jones N., Forward K.R, Linares J., Sader H.S., Verhoef J. (2001). Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Acinetobacter* and *S. maltophilia* in SENTRY, CID **32:** (Suppl 2) 104-13.

Gales, A.C., Reis A.O. and Jones R.N. (2001). Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *Journal of Clinical Microbiology*, **39:** 183-190.

Gallego, L., Towner K.J. (2001). Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Northern Spain. *Journal of Medical Microbiology*, **50:** 71-7.

Garcia-Garmendia, J.L., Ortiz-Leyba C., Garnacho-Montero J., Jime'nez-Jime'nez F.C., Pe'rez-Paredes C., Barrero-Almodo'var A.E. et al. (2001). Risk Factors for

Acinetobacter baumannii Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Journal of Clinical Microbiology*, **33:** 939–46.

Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba C., Fernandez-Hinojosa E., et al. (2005). *Acinetobacter baumannii* ventilatör-associated pneumonia: epidemical and clinical findings. *İntensive Care Medicine,* **31(5):** 649-655.

Gaur, A., Prakash P., Anupurba S., et al. (2007). Possible role of integrase gene polymerase chain reaction as an epidemiological marker: study of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from nosocomial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **29:** 446-50.

Gaynes, R., Edwards J.R. (2005). Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, **41:** 848–54

Gazi H., Sürücüoğlu S., Kurutepe S., İnmez E., Dinç G., Özbakkaloğlu B. (2005). Yoğun Bakım Ünitesinde Ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında İnvitro Antibiyotik Direnci. *Ankem Dergisi,* **19(3):** 115–118.

Georgopapadakou, N. (2003). Mechanisms of antibiotic resistance. In:Long SS,Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatrics Infectious Diseases, 2nd ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1432-42.

Gerçeker, D. (1999). *Acinetobacter*. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İzmir T, Cengiz A.T., Tümbay E, Mete (edt) Temel ve Klinik mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, Ankara: 542-543.

Gerner-Smidt, P. (1992). Ribotyping of the *A.calcoaceticus-A.baumannii* complex. *Journal of Clinical Microbiology*, **30:** 2680-2685.

Goel, V.K., Kapil A. (2001). Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiology,* **1:** 16-23.

Gospodarek, E, Krasnicki K., Ziolkowski G., Kasprzak H., Beuth W. (2000). Cerebrospinal meningitis with the presence of *Acinetobacter* spp. *Medical Science Monitor,* **6(1):** 50-547.

Griffith, M.E., Ceremuga J.M, Ellis M.W., Guymon C.H., Hospenthal D.R., Murray C.K. (2006). *Acinetobacter* skin colonization of US Army Soldiers. *Infection Control & Hospital Epidemiology,* **27:** 659–61.

Griffith, M.E., Lazzarus D.R., Mann P.B., Boger J.A., Hospenthal D.R., Murray C.K. (2007). *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Irag. *Infection Control & Hospital Epidemiology,* **28:** 720-722.

Grotiuz, G.A., Sirok A., Gadea P., Varela G. and Schelotto F. (2006). Shiga toxin 2-producing *Acinetobacter haemolyticus* associated with a case of bloody diarrhea. *Journal of Clinical Microbiology*, **44:** 3838-3841.

Gu, B., Tong M., Zhao W., Liu G., Ning M., Pan S., and Zhao.W. (2007). Prevalence and characterization of class I integrons among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates from patients in Nanjing, **36:** 202-213.

Gülay, Z., (2005). Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003–2004 Türkiye Haritası. *Ankem Dergisi*, **19(Ek2):** 66–77.

Gündeş, S., Vahaboğlu H. (2003). *Acinetobacter* türleri ve *Acinetobacter* ile gelişen enfeksiyonlar*, Enfeksiyon Hastalıkları Serisi*, **6:** 147-56.

Haddad F.A., Van Horn K., Carbonaro C., Aguero- Rosenfeld M., Wormser G.P. (2005). Evaluation antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using E-test. *European Journal of Clinical Microbiology***, 24:** 577- 9.

Hasçelik, G. (2002). İnfeksiyonlara ait temel özellikler. Topçu A.W., Söyletir G, Doğanay M. (eds) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri*, 3-30.

Hawkey, P., Finch R. (2006). Tigecycline: in vitro performance as a predictor of clinical of efficacy. *Clinical Microbiology and Infection*, **13:** 354- 62.

Holt J.G., Krieg N.R., Sneath P.H.A., Staley J.T., Williams S.T. (1994). Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 9th (International) Ed. Baltimore: Williams and Wilkins 129.

Hooper, D.C. (2001). Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. *Emerging Infectious Diseases*, **7:** 337-41.

Houang, E.T., Chu Y.W., Lo W. S., Chu K.Y. and Cheng A.F. (2003). Epidemiology of rifampin ADP-ribosyltransferase (*arr-2*) and metallo-ßlactamase (*bla*IMP-4) gene cassettes in class 1 integrons in *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures in 1997 to 2000. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47:** 1382-1390.

Hörü, G., Sürücüoğlu S., Kurutepe , İnmez S., Dinç E., Özbakkaloğlu G. (2005). Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in-vitro antibiyotik direnci; **19(3):** 115 –118.

Huang, Z.M., Mao P.H., Chen Y, Wu L. and Wu J. (2004). Study on the molecular epidemiology of SHV type ß-lactamase-encoding genes of multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, **25:** 425-427.

Hujer, K. M., Hamza N.S., Hujer A.M., Perez F., Helfand M.S., Bethel C.R., J. M. Thomson, Anderson V.E., Barlow M, L., Rice, L.B., Tenover F.C., and Bonomo R.M. (2005). Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 β-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **49**: 2941-294.

Hujler, K.M., Hujler A.M., Hulten E.A., et al. (2006). Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50:** 4114-4123.

Jang, T.N., et al. (2009). Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *Journal of Hospital Infection,* **73(2):** 143-50.

Janssen P., Maquelin K., Coopman R., Tjernberg I., Bouvet P., Kersters K., Dijkshoorn L. (1997). Discrimination of *Acinetobacter* Genomic Species by AFLP Fingerprinting. *International Journal of Systematic Bacteriology,* Oct., **47:** 1179–1187.

Japoni S., Japoni A., Farshad S, Ali A.A., Jamalidoust M, (2011). Association between Existence of Integrons and Multi-Drug Resistance in *Acinetobacter* Isolated from Patients in Southern Iran 2. *Polish Journal of Microbiology*, Vol. 60, No 2, 163–168.

Jawad A., Hawkey P.M., Heritage J., snelling A.M. (1994). Description of leeds *Acinetobacter* medium a new selective and differantial medium for isolation of clinical important *Acinetobacter* spp. and comparison with Herellea agar and Holton's agar., *Journal of Clinical Microbiology*, **32:** 2353-2358.

Johannes, G.M., Koeleman J.G., Jeroen Stoof K., Madelon W., Van Der Bij I., Christina M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, and Paul H. M. Savelkoul.(2001) *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology,* **51**:1891-1897.

Joly-Guillou, M.L. (2005). Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical Microbiology and Infection*, **11(11):** 868-73.

Kahlmeter, G., Brown D.F., Goldstein F.W., MacGowan A.P., Mouton J.W., Odenholt I., Rodloff A., Soussy C.J., Steinbakk M., Soriano F. (2006). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*, **12:** 501-503.

Kaplan, N., Rosenberg E., Jann B., Jann K. (1985). Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus. BD 4. European Journal of Biochemistry*, **152:** 453-458.

Karchmer, A.W. (2000). Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clinical Infectious Diseases,* **31: (Suppl 4)**: 139-43.

Kazuyoshi, S., Arakawa Y., Nakashima K. et al. (1996). Multifocal outbreaks of metallo-ßlactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum ßlactams, including carbapenems. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **40:** 349-53.

Kiffer, C.R.V., Sampaio J.L.M., Sinto S. et al. (2005). In vitro synergy test of meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **52:** 317- 22.

Koeleman, J.G., Stoof J., Van der Bijl M.W., Vandenbroucke-Grauls C.M., Savelkoul P.H. (2001). Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, **39:** 8-13.

Kolaylı, F., Gacar G., Karadenizli A., Sanic A., and Vahaboğlu H. (2005). PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiology Letter*, **249:** 241-245.

Koneman, E.W., Allen S.D., Janda W.M., Schreckenberger P.C., Winn Jr.W.C. (1997). Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. edit. Philadelphia: Lippincott; 253-320.

Kropec A., Hubner J., Dashner F. D. (1993). Comparison of three typing methods in hospital outbreaks of *Acinetobacter calcoaceticus* infection. *Journal of Hospital Infection*, **23:** 133-141.

Leblebicioğlu, H., Rosenthal V.D., Arıkan A., Özgültekin A., Yalçın A.N., Köksal I., Usluer G., Sardan Y.C., Ulusoy S. (2007). Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), *Journal of Hospital Infection*, **65:** 251-257.

Lee, J.C., Koerten H., Van den Broek P., Beekhuizen H., Wolterbeek R., Van den Barselaar M., Van der Reijden T., Van der Meer J., Van de Gevel J., Dijkshoorn L. (2006). Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. *Research in Microbiology*, **157:** 360-366.

Lee, K, Lim Y.S., Yong D., Yum J.H. and Chong Y. (2003). Evaluation of the Hodge Test and Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo-ß-Lactamase-Producing Isolates of *Pseudomonas spp*. and *Acinetobacter spp. Journal of Clinical Microbiology,* **41:** 4623- 4629.

Lee, K., Yum J.H. Yong D., Lee H.M., Kim H.D., Docquier J.D., Rossolini G.M., and Chong Y. (2005). Novel acquired metallo-ß-lactamase gene, *bla*(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 49:** 4485-4491.

Leung, W.S., Chu C.M., Tsang K.Y., Lo F.H., Lo K.F., Ho P.L. (2006). Fulminant community-acguired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*, **129:** 102-109.

Levesque, C., Piche L., Larose C., Roy P.H. (1995). PCR mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39:** 185-91.

Lim, S.M., Webb S.A. (2005). Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I:Organisms and mechanisms of antibiotic resistance, Anaesthesia, **21:** 510-515.

Liu, S.Y., Lin J.Y., Chu C., Su L.H., Lin T.Y., Chiu C.H. (2006). Integron-associated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in Taiwan., *International Journal of Antimicrobial Agents,* **27:** 81-4.

Livermore, D.M. (2002). The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Current Opinion in Investigational Drugs*, **3:** 218-24.

Lolans, K, Rice T.W., Munoz-Price S.L., Quinn J.P. (2006). Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **50:** 2941-2945.

Looveren, V.M., Goossens H. (2004). The ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe., *Clinical Microbiology and Infection* **10 :** 684–704.

Maegele, M., Gregor S., Steinhausen E., et al. (2005). The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: İnjury pattern and microbiological and psychological aspects. *Critical Care Medicine (Journal),* **33:** 1136-1140.

Magnet, S., Courvalin P., Lambert T. (2001) Resistance-Nodulation-Cell Division-Type Efflux Pump Involved in Aminoglycoside Resistance in *Acinetobacter baumannii* Strain BM4454. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,**45 :**3375-3380.

Mah. M.W., Memish Z.A., Cunningham G., Bannatyne R.M. (2001). Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit associated with tracheostomy. *American Journal of Infection Control,* **29:** 284-8.

Mandel, A.D., Wright K., McKinnon J.M. (1964). Selective medium for isolation of Mima and Herellea organisms**.** *Journal of Bacteriology*, **88:** 1524–1525.

Manikal, V.M., Landman D., Saurina G., Oydna E., Lal H., Quale J. (2000). Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywideprevalence, interinsitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clinical Infectious Diseases,* **31:** 101-106.

Marchand, I., Damier-Piolle L., Courvalin P., and Lambert T. (2004). Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48:** 3298-3304.

Marque, S.L., Poirel C., Brisse S., Blasco M.D., Filip R., Coman G., Naas T., and Nordmann P. (2005). Regional occurrence of plasmid mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, **43:** 4885-4888.

McDonald, L.C., Banerjee S.N., Jarvis W.R. (1999). Seasonal variation of *Acinetobacter* infections:1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance system *Clinical Infectious Diseases,* **9:** 1133-1137.

Munoz-Price L.S., Weinstein R.A. (2008). *Acinetobacter* Infection. The New England *Journal of Medicine,* **358(12):** 1271-1281.

Murray, C.K., Yun H.C., Griffth M.E., Hospenthal D.R., Tong M.J., (2006). *Acinetobacter* infection: what was the true impact during the Vietnam conflict? *Clinical Infectious Diseases*, **43:** 383-384.

Mushtaq, S.Y. Ge, Livermore D.M. (2004). Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized ß-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48:** 1313-1319.

Nagano, N., Nagano Y., Cordaevant C., Shibata N., Arakawa Y. (2004). Nosocomial transmission of CTX-M-2 ß-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *Clinical Microbiology and Infections,* **42:** 3978-3984.

Nemec, A., Baere T.D., Tjernberg I., Vaneechoutte M., Van der Reijden T.J.K., Dijkshoorn L. (2001). *Acinetobacter ursingii* sp. nov. and *Acinetobacter schindleri* sp. nov, isolated from human clinical specimens. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology,* **51:** 1891–1899.

Oh J.Y, Kim K.S., Jeong Y.W. et al. (2002). Epidemiological typing and prevalence of integrons in multiresistant *Acinetobacter* strains. *APMIS,* **110:** 247-52.

Oh E.J, Lee S., Park Y.J. et al. (2003). Prevalance of metallo- ß-lactamase among *Pseudomonas aeriginosa* and *Acinetobacter baumanii* in a Korean University hospital and comparison of screening methods for detecting metallo-ß –lactamase. *Journal of Microbiological Methods,* **54:** 411- 8.

Öncül, O., Keskin O., Acar H.V., et al. (2002). Hospital-acguired infections following the 1999 Marmara earthguake., *Journal of Hospital Infection,* **51:** 47-51.

Özdemir M.,, Erayman İ, N., Gündem N.S., Baysal, M. (2009). Hastane infeksiyonu etkeni *acınetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Dergisi, **23(3):** 127-132

Park, D.R. (2005). The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care,* **50(6):** 742-765

Partridge, S.R., Hall, R.M. (2003). The IS*1111* family members IS*4321* and IS*5075* have subterminal inverted repeats and target the terminal inverted repeats of Tn*21* family transposons. *Journal of Bacteriology*, **185:** 6371-6384.

Peleg, A.Y., Seifert H., Paterson D.L. (2008). *Acinetobacter baumannii:* Emergine of a Successful Pathogen. *Clinical Mikrobiology Review*, **21:** 538-582.

Perez, F., Hujer A.M., Hujer K.M., Decker B.K., Rather P.N., and Bonomo R.A. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, 51:** 3471-3484.

Poirel. L. and Nordmann P., (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection* **12:** 826-836.

Prashanth, K., Badrinath S., (2006). Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian Journal of Medical Microbiology*, **24 (1):** 39-44.

Pullukçu, H., Ulusoy S., (2008). Tigesiklin. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, **13:** 30-33

Queenan, A.M. and Bush K. (2007). Carbapenemases: the versatile ßlactamases. *Clinical Microbiology Review,* **20:** 440-458.

Rasmussen, B.A., Bush K. (1997). Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41:** 223-232.

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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **13:** 1018- 29.

Roberts, S.A., Findlay R., Lang S.D.R. (2001). Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. *Journal of Hospital Infection,* **48:** 228-232.

Rosenberg M., Bayer E.A., Delarea J., Rosenberg E. (1982). Role of Thin Fimbriae in Adherence and Growth of *Acinetobacter calcoaceticus* RAG-1 on Hexadecane *Applied and Environmental Microbiology*, Oct. 929-937.

Rossau, R., A. van Landschoot A., Gillis M. And Ley J. (1991). Taxonomy of *Moraxellaceae* fam. nov., a new bacterial family to accomodate the genera *Moraxella, Acinetobacter,* and *Psychrobacter* and related organisms. *International Journal of Systematic Bacteriology,* **41:** 310-319.

Ruiz, J., Navia M.M., Casals C., Sierra J.M., M.T Jiménez De Anta, J. Vila . (2003). Integron-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Spain. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases,* **9:** 907-11.

Saltoğlu, N. *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları ve tedavisi. (2007). In. XIII. Türk Klimik Kongresi (14-18 Mart 2007 Antalya), *Kongre Kitabı*. İstanbul: **20** (özel sayı): 204-207.

Schreckenberger, P.C., Daneshvar M.I., Weyant R.S., Hollis D.G. (2003). *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella,* and other nonfermentative Gram negative rods, "Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Jorgensen J.H., Yolken R.H. (eds) Manual of Clinical Microbiology, 8. baski kitabinda ASM Press, Washington D.C. 750-1.

Scott, P., Deye G., Srinivasan A. et al. (2007). An autbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* infection in the Us military healthcare system associated with military operations in Irag. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases,* **44:** 1577-1584.

Seifert, H., Baginski R., Schulze A., Pulverer G. (1993). The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriology,* Nov; **279(4):** 544-52.

Seifert, H., Schulze A., Baginski R., (1994). Pulverer G. Comparison of Four Different Methods for Epidemiologic Typing of *Acinetobacter baumannii. Journal of Clinical Microbiology*, July; **32(7):** 1816-1819.

Seifert, H., Dijkshoorn L., Gerner-Smidt P., Pelzer N., Tjernberg I.,Vaneechoutte M. (1997). Distrubition of *Acinetobacter* species on human skin: comoarasion of Phenotypic and genotypic identification methods., *Journal of Clinical Microbiology*, **35:** 2819-2825.

Seward, R. J., (1999). Detection of integrons in worldwide nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp., *Clinical Microbiology and Infection*, **5:** 308-318.

Simor, A.E., Lee M., Vearncombe M., Jones-Paul L., Barry C., Gomez M., Fish J.S., Cartotto R.C., Palmer R., Louie M. (2002). An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: Risk factors for acquisition and management, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **23:** 261-267.

Sirichot S, Diraphat P, Utrarachkij F, Tribuddharat C, Siripanichgonich. (2009) Dissemination of class I integron in Acinetobacter baumliannii isolated from ventilator-associated pneumonia patients and their environment.*The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health***, 40(6):** 1284-92

Smith, P.W. (1979). Seasonal incidance of *Acinetobacter* infection. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, **140:** 275-276.

Song, J.Y, Kee S.Y., Hwang I.S. et al. (2007). In vitro activities of carbapenem/ sulbactam combination, colistin, colistin / rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60:** 317- 22.

Speller, D.C.E., Humphreys H. (1998). Hospital-acquired infection. In: Collier L, Balows A, Sussman M. (Eds.). Topley&Wilson's Microbiology and microbial infections. 9th ed.London: Arnold. 187–229.

Swenson, J.M., Killgore G.E., and Tenover F.C. (2004). Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *Journal of Clinical Microbiology*, **42:** 5102-5108.

Talbot, G.H., Bradley J., Edwards J.E., Jr, Gilbert D., Scheld M., Bartlett J.G. (2006). Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases,* **42:** 657–668.

Tan, T. Y. and Ng.L.S. (2006). Comparison of three standardized disc susceptibility testing methods for colistin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **58:** 864-867.

Taşova, Y., Akgün Y., Saltoğlu N., Yılmaz G., Kara O., Dündar I.H (1999) . Nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları. *Flora,* **4:** 170–6.

Thompson, J.C. (1999). The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: A 10 year perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **43:** 31-40.

Tilley, P.A. and Roberts F.J. (1994). Bacteremia with *Acinetobacter species*: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clinical Infection Diseaeses*, **18(6):** 896-900.

Tognim, M.C., Gales A.C, Penteado A.P., Silbert S., and H. S. Sader H.S.. (2006) Dissemination of IMP-1 metallo-ß-lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. *Infection Control Hospital Epidemiology*, **27:** 742-747.

Tomaras, A.P., Dorsey C.W., Edelman R.E., Actis L.A. (2003). Attachment to and biyofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology,* **149:** 3473-84.

Tong, M.J. (1972). Septic complications of war wounds. *JAMA,* **219:** 1044-1047.

Toraman, Z.A.,Yakupoğulları Y., Kizirgil A. (2005). *Pseudomonas ve Acinetobacter* suşlarında metallo-beta laktamaz araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi,* **19(1):** 101- 5.

Toraman, Z.A., Yakupoğulları Y., Kizirgil A. (2004). Detection of metallo-ß-lactamase production and antibiotic resistance with E-test method in *Pseudomonas, Acinetobacter and Klebsiella* strains, in Turkey. *The Journal of Infection and Chemotherapy,* **10:** 257- 61.

Towner, K.J. (1998). *Acinetobacter*. In: Collier L., Balows A., Susman M., eds. Topley&Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9 th ed. London. 1229-1238.

Trottier, V., P. G. Segura P.G., Namias N., King D, Pizano L.R, and Schulman C.I. (2007). Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill burned patients. *Journal of Burn Care and Research,* **28:** 248-254.

Turton, J.F., Kaufmann M.E., Glover J, et al. (2005). Detection and typing of integrons in epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* found in the United Kingdom. *Journal Clinical Microbiology,* **43:** 3074-82.

Ulusoy, S. (2006). Tigesiklin. *Ankem Dergisi*, **20(Ek 2):** 117-119.

Unat, E.K. (1986). *Acinetobacter* cinsi Unat EK (eds) Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi. *Dergah Tıp Yayınları*, **2:** 677-678.

Vahapoğlu, H., Coşkunkan F., Tansel O., Öztürk R., Şahin N., Köksal I. (2001). Clinical importance of extended-spectrum beta-lactamase (PER-1-type) producing *Acinetobacter spp*. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Journal of Medical Microbiology,* **50:** 642-645.

Valenzuela, J.K., Thomas L., Partridge S.R., van der Reijden T., Dijkshoorn L., and Iredell J. (2007). Horizontal gene transfer in a polyclonal outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii. Journal of Clinical Microbiology,* **45:** 453-460.

Vidal, R., Dominguez M., Urrutia H. et al. (1997). Effect of imipenem and sulbactam on sesile cellls of *Acinetobacter baumannii g*rowing in biyofilm. *Microbiostatic* **91:** 79-87.

Villegas, M.V., Hartstein A.I. (2003). *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infection Control Hospital Epidemiology,* **4:** 284-295.

Von, Gravevenitz A**.** (1995). *Acinetobacter, Alcaligenes, Moraxella* and other nonfermentatives. In Murray p. (ed.) Manuel of Clinical Microbiology. 6th ed. ASM Pres. Washington, 520-532.

Walsh, T.R. (2007). The emergence and implications of metallo-ß-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, **11(Suppl. 6):** 2-9,207-208.

Walsh, T.R., M.A. Toleman M.A., Poirel L., and Nordmann P. (2005). Metallo-β-lactamases: the quiet before the storm?, *Clinical Microbiology Review*, **18:** 306-325.

Wareham, D.W., and Bean. D.C. (2006). In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus ultidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Annals Clinical Microbiology and Antimicrobials***, 5:** 10-16.

Wei-feng, S., Jian-ping J., Tu-huang M. (2005). Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expression in *Acinetobacter baumannii*. *Chinese Medical Journal*, **118 (2):** 141-145.

White, P.A. Christopher J., McIver, and William D. Rawlinson (2001). Integrons and Gene Cassettes in the Enterobacteriaceae, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* Sep; **45(9):** 2658-61.

Winn, Jr., Stephen A., William J, Elmer K., Gary P., Paul S. (2006). Gail Woods Koneman"s Color Atlas and Texbook of Diagnostik Mikrobiology Washington. Altıncı baskı, Lippincott Williams & Wilkings, 353-355.

Wolkoff, P, .Schneider K.J., Degerth R., Jaroszewski M., Schunk H. (1998). Risk in cleaning: Chemical and physical exposure. *The Science of Total Environment,* **215:** 135-56.

Wood, G.C., Hanes S.D., Boucher B.A., Croce M.A., Fabian T.C. (2003). Tetracycliens for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumanni* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine Journal*, **29:** 2072-2076.

Yavuz, M., Şahin İ., Behçet M., Öztürk E., Kaya D. (2006). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Dergisi*, **20(2):** 107–110.

Yaylı, G., Aksoy S**.** (2003). Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, **33(1):** 61-63.

Yong, D., J. H. Shi J.H., Kim S., Lim Y., Yum J.H., Lee K.,Chong Y., and Bauernfeind A. (2003). High prevalence of PER-1 extended-spectrum ß lactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea*., Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **47:** 1749-1751.

Yoon, J., Urban, C., Terzian C., Mariano N., and Rahal J.J. (2004). In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48:** 753-757.

Yu, Y.S., Yang Q., Xu X.W., Kong H.S., Gen-Yun Xu G..Y., Zhong B.Y. (2004). Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii* complex in a Chinese hospital. *Journal of Medical Microbiology*, **53:** 653–656.

Zarrilli, R., Crispino M., Bagattini M., Barretta E., Popolo A. D., Triassi M., Villari P. (2004). Molecular Epidemiology of Sequential Outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. *Journal of Clinical Microbiology***, 42:** 946–953.

Zeana, C., Elaine Larson E., Sahni J., Bayuga S. J, Wu F., Della-Latta P. (2003). The Epidemiology of Multidrug-*Resistance Infection Control and Hospital Epidemiology* istant *Acinetobacter baumannii:* Does The Community Represent a Reservoir, **24:** 275-279.

Zer Y., Özgür Akın F.E., Namıduru M. (2007). *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*, **21 (4):** 193-6.