TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARININ EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan KESKİN

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper TEKELİ

ANKARA

2012

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARININ EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hakan KESKİN

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alper TEKELİ

Bu tez, Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 12B3330006 proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA

2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Eğitimi Çerçevesinde Yürütülmüş Olan

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi başlıklı, Dr. Hakan Keskin'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:13.12.2012

Prof. Dr. Alper TEKELİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Tez Danışmanı-Juri Başkanı

Doç Dr. Z.Ceren Karahan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye

Doç. Dr. Fikret Şahin
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, desteği ve yardımları ile her zaman arkamda olduğunu hissettiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Sayın Alper Tekeli'ye, eğitimim boyunca bilgisini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat Aksoy' a, tez çalışmamda bana katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Aydın Karaarslan' a, Sayın Doç. Dr. İştar Dolapçı' ya, Sayın Doç. Dr. Ceren Karahan' a, Prof. Dr. Devran Gerçeker' e, Doç. Dr. Ebru Us' a, eğitimimin her aşamasındaki katkıları nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nın tüm değerli Öğretim Üyeleri' ne,

Birlikte uyum içinde çalışmaktan keyif aldığım Anabilim Dalı asistanlarına ve personeline,

Bu günlere gelmemde gösterdiği özveri, sabır, anlayış ve desteğinden dolayı aileme teşekkür ederim.

Dr. Hakan KESKİN

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay……i
Önsöz……..……ii
İçindekiler……..…….iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini……..…….vii
Şekiller Dizini……..……ix
Tablolar Dizini…..……..……..x
1. GİRİŞ ...……..……...1
2. GENEL BİLGİLER……..…….....3
2.1. Tarihçe ve Taksonomi……..…….3
2.2.Tanımlama……..……....4
2.3.Antibiyotik Direnç Mekanizmaları……....6
2.3.1.Beta-laktam Direnci……..……...8
2.3.1.1.Enzimatik Mekanizma……..……...8
2.3.1.1.1.Ambler Sınıf A Beta laktamazlar……..9
2.3.1.1 2.Ambler Sınıf B Beta laktamazlar……10
2.3.1.1 3.Ambler Sınıf C Beta-laktamazlar……11
2.3.1.1.4.Ambler Sınıf D Beta-laktamazlar……11
2.3.1.2.Penisilin Bağlayıcı Proteinlerin ve Dış Membran Proteinlerinin Yapısında ve Sayısında Değişiklik……13
2.3.1.3.Eflüks Pompaları……..……..14
2.3.2.Aminoglikozid Direnci……..……....14
2.3.3.Kinolon Direnci……..……...15
2.3.4.Tetrasiklin Direnci……..……...16
2.3.5.Polimiksin Direnci……..……...16
2.4.Çoklu antibiyotik dirençli ve Panrezistan *Acinetobacter baumannii* Tanımı ……...16
2.5.Virülans Faktörleri……..……...17
2.6. *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonları……17
2.6.1.Solunum Yolu Enfeksiyonları……...18
2.6.2.Kan Enfeksiyonları……..……...19

2.6.3.Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları…….19
2.6.4.Üriner Sistem Enfeksiyonları……..……..19
2.6.5.Yumuşak Doku Enfeksiyonları……..…...19
2.6.6.Diğer Hastalıklar……..…….20
2.7.Epidemiyolojik özellikler……..……...20
2.7.1.İnsanlarda Taşıyıcılığı……..……..20
2.7.2.Hastane kaynaklı infeksiyonlar……..…...21
2.7.3.Mevsimsel çeşitlilik……..…….....21
2.8.Tiplendirme Yöntemleri……..…….....22
2.8.1.Fenotipik Yöntemler……..……...23
2.8.2.Moleküler Yöntemler……..……..24
2.8.2.1.Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) ……....24
2.8.2.2.Restriksiyon Profillerinin Analizi……..…....27
2.8.2.3.Genetik Değişikliklerin PFGE Profillerine Etkisi.....27
2.8.2.4.Epidemiyolojik Yorum……..……29
2.8.2.4.1.Aynı İzolat……..……29
2.8.2.4.2.Yakın İlişkili İzolat……..……....29
2.8.2.4.3.Muhtemel İlişkili İzolat……..……29
2.8.2.4.4.İlişkisiz İzolat……..……...29
2.8.2.5.Sonuçların Rapor Edilmesi……30
2.9.Tedavi Stratejileri…….30
2.9.1.KombinasyonTedavisi……...31
3.GEREÇ ve YÖNTEM…….32
3.1.Çalışma Akışı……...32
3.2.Bakteri Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri……32
3.3.PZR yöntemi…….33
3.3.1.Kalıp DNA Eldesi …….33
3.3.1.1.Sarf Malzemeleri…….33
3.3.1.2.Araçlar…….33
3.3.1.3.Kullanılan Primerler……34
3.3.2.Multipleks PZR ile OXA Genlerinin Araştırılması……35
3.3.2.1.Sarf Malzemeleri……..36

3.3.2.2.Kimyasal Malzemeler……..36
3.3.2.3.Araçlar…….36
3.3.3.PZR Yöntemi ile İntegron Taşıyıcılığının Araştırılması……37
3.3.3.1.Sarf Malzemeleri……..38
3.3.3.2.Kimyasal Malzemeler……..38
3.3.3.3.Araçlar…….38
3.3.4.PZR Yöntemi ile *bla_NDM-1* gen Taşıyıcılığının Araştırılması ……..39
3.3.4.1.Sarf Malzemeleri……..40
3.3.4.2.Kimyasal Malzemeler……..40
3.3.4.3.Araçlar…….40
3.3.5.PZR Yöntemi ile *bla_PER-1* gen Taşıyıcılığının Araştırılması ……41
3.3.5.1.Sarf Malzemeleri……..42
3.3.5.2.Kimyasal Malzemeler……..42
3.3.5.3.Araçlar…….42
3.3.6.PZR Yöntemi ile *bla_IMP* gen Taşıyıcılığının Araştırılması ……43
3.3.6.1.Sarf Malzemeleri……..44
3.3.6.2.Kimyasal Malzemeler……...44
3.3.6.3.Araçlar…….44
3.3.7.PZR Yöntemi ile *bla_SIM* gen Taşıyıcılığının Araştırılması ……...45
3.3.7.1.Sarf Malzemeleri……..46
3.3.7.2.Kimyasal Malzemeler……..46
3.3.7.3.Araçlar…….46
3.3.8.PZR Yöntemi ile *bla_VIM* gen Taşıyıcılığının Araştırılması ……...47
3.3.8.1.Sarf Malzemeleri……..48
3.3.8.2.Kimyasal Malzemeler……...48
3.3.8.3.Araçlar……..48
3.4.PFGE Yönteminde Kullanılacak İzolatların Hazırlanması……49
3.4.1.Sarf Malzemeleri ve Kimyasal Malzemeler……49
3.4.2.Araçlar……51
3.4.3.Yöntem……...52
3.4.3.1.İzolatların Agaroza Gömülmesi……...52
3.4.3.2.Agar İçerisindeki Hücrelerin Parçalanması……..52

3.4.3.3.Agaroz Kalıpların Yıkanması…….52
3.4.3.4.DNA'nın Restriksiyon Enzimiyle Kesilmesi……..53
3.4.3.5.Elektroforez Jelinin Hazırlaması…….53
3.4.3.6.Elektroforez Sistemi……...54
3.4.4.Sonuçların Gözlenmesi ve Analizi……....54
3.5. İstatistiksel Analiz……...54
4.BULGULAR……..55
4.1.İzolatların Genel Özellikleri…….55
4.2..*Acinetobacter* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıkları……...64
4.3.Direnç Genleri……..66
4.4.Moleküler Tiplendirme…….74
4.4.1.PFGE Bantlarının Filogenetik Analizi……..74
5.TARTIŞMA……87
6.SONUÇ VE ÖNERİLER……...98
ÖZET……100
SUMMARY……..102
KAYNAKLAR……104

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.baumannii	*Acinetobacter baumannii*
AK	Amikasin
bç	Baz çifti
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CFU/ml	Coloni forming unit/mililiter (Koloni oluşturan birim/mililitre)
dk	Dakika
EDTA	Etilendiamintetraasetat
GN	Gentamisin
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
g	Gram
IMP	İmipenem
kb	Kilobaz
kbç	Kilobaz çifti
COL	Kolistin
LEV	Levofloksasin
LMA	Low melting agarose (Düşük erime ısılı agaroz)
MEM	Meropenem
MBL	Metallobetalaktamaz
µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
MİK	Minimal inhibitör konsantrasyon
M	Molar
nm	Nanometre
OXA	Okzasilinaz
pmol	Pikomol
TPZ	Piperasilin-tazobaktam
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PFGE	Pulsed Field Gel Electrophoresis
rpm	Rotation per minute (dakikadaki devir sayısı)
sn	Saniye
CES	Sefaperazon-sulbaktam
FEP	Sefepim
CAZ	Seftazidim
CIP	Siprofloksasin
SAM	Sulbaktam- Ampisilin
TE	Tetrasiklin
SXT	Trimetoprim-sülfometoksazol
Tris	Tris (hidroksimetil) aminometan
UV	Ultraviyole
V/cm	Volt/santimetre
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1. PFGE yapılış aşamaları

Şekil 2.2. Genetik değişikliklerin PFGE profilleri üzerindeki etkisi

Şekil 4.1. *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık oranları

Resim 4.1. OXA-karbapenemaz kodlayan genlerin multipleks PZR ile saptanması

Resim 4.2.. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının CS bölgesine özgül primerler ile yapılan amplifikasyonları sonrasında izlenen farklı bant görünümleri

Resim 4.3. *bla*_PER-1 geninin PZR yöntemi ile çoğaltılması.

Resim 4.4. PZR analizi ile *bla*_IMP geni

Resim 4.5. Dört genotipe ait PFGE bant profilleri

Resim 4.6. Dört genotipe ait PFGE dendogramı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. *Acinetobacter* kökenlerinin genomik tür ve izolat tipleri

Tablo 2.2. *A.baumannii* direnç mekanizmaları

Tablo 2.3. *Acinetobacter* kökenlerinde bulunan beta laktamaz enzimleri

Tablo 2.4. *A baumannii'* de OXA karbapenemazlar

Tablo 2.5. *Acinetobacter* enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri

Tablo 2.6. Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler

Tablo 2.7. PFGE profillerini yorumlama kriterleri

Tablo 2.8. Genetik değişikliklerin PFGE profilleri üzerindeki etkisi

Tablo 3.1.: PZR analizinde kullanılan primer dizileri ve elde edilen amplikon büyüklükleri

Tablo 4.1. *Acinetobacter* kökenlerinin izole edildikleri klinik örnekler ve görülme oranları

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları

Tablo 4.3. Örneklerin gönderildiği klinik servisler ve gönderilen örnek sayıları

Tablo 4.4. Klinik örneklerin servislere göre dağılımı

Tablo 4.5. *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotiklere karşı duyarlı, orta duyarlı ve dirençli izolat sayıları

Tablo 4.6. Direnç genleri ve görülme sıklığı

Tablo 4.7. Direnç genleri içeren izolat sayıları ve antibiyotik duyarlılıkları

Tablo 4.8. Çoklu ilaç dirençli suşlarda sınıf 1 integronlar ve antibiyotik direnci arasındaki ilişki

Tablo 4.9. PFGE genotip A ve klinik özellikleri

Tablo 4.10. PFGE genotip B ve klinik özellikleri

Tablo 4.11. PFGE genotip C ve klinik özellikleri

Tablo 4.12. PFGE genotip D ve klinik özellikleri

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre (2002), hastanede yatarak tedavi gören yaklaşık her on hastadan birinde hastane enfeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonları, hastanede yatış süresini uzatmakta, ek maliyet getirmekte ve ölümlere neden olmaktadır. Son 20 yıldır gelişmiş ülkelerde, çoklu antibiyotik direnci olan gram negatif basillerin neden olduğu hastane enfeksiyonları önemli bir problem haline gelmiştir. Anton ve arkadaşları (2010) yaptıkları bir çalışmada hastane enfeksiyonlarında gram negatif mikroorganizmaların % 30'un üzerinde sorumlu olduğunu göstermişlerdir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı kullanımının bir sonucu olarak günümüzde kullanılan antibiyotiklerin çoğuna dirençli olan *Acinetobacter* türlerinin tedavisinin gelecekte çok zor olacağı düşünülmektedir (Von-Graevenitz, 1995; Hanlon, 2005).

Geniş spektrumlu bir beta-laktam antibiyotik grubu olan karbapenemlere direnç gelişmesi *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlamıştır. Çalışmamız klinik örneklerinde de görülen bu direnç profili nedeniyle tedavide son seçenek olarak kabul edilen polimiksinler hastanemizde de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda dirence neden olan genlerin özel bir ''site-spesifik'' rekombinasyon mekanizması ile bakteri genetik materyaline entegre olabilen ve bakteriden bakteriye direnç genlerinin geçişinde rol oynayan hareketli DNA elemanlarının varlığı saptanmıştır. İntegron adı verilen bu hareketli DNA elemanları plazmidler veya transpozonlar üzerinde bulunabilmektedir. Birçok *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonunun izolatlar arasında yayıldığı ve izolatların birçok antibiyotiğe dirençli olduğunun saptanmasından sonra direncin izolatlar arasındaki epidemiyolojik yayılma potansiyelinin integronların aracılığı ile olduğu düşünülmüştür. İntegronların yapısında bulunan integraz geninin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile saptanabilmesi *A.baumannii* izolatlarının epidemik potansiyelini ortaya koymada hızlı ve basit bir teknik olarak görünmektedir. Bu çalışmada da PZR yöntemi ile *A.baumannii*'de sınıf 1 integronların varlığı ile OXA genlerine ait direnç

fenotipleri ve izolatların epidemiyolojik özellikleri arasındaki ilişkilerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı'na 2010 yılı nisan ayından 2011 yılı aralık ayına kadar çeşitli kliniklerden gelen izolatlar toplanmaya başlanmıştır. Antibiyotik direnç profilleri ve direnç mekanizmaları belirlenmeye çalışılmış, moleküler yöntemler yardımıyla dirence neden olan genler ile izolatlar arasındaki ilişkiler araştırılmış ve izolatlar arasındaki klonal ilişki antibiyotipleme ve ''pulsed-field jel elektroforez'' (PFGE) yöntemleriyle araştırılması amaçlanmıştır. Bu bilgiler, klinik verilerle birlikte değerlendirilmiş ve *A.baumannii*'yle oluşan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe ve Taksonomi

Acinetobacter cinsi bakteriler, gram-negatif, zorunlu aerob, non-fermentatif, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, hareketsiz kokobasillerdir (Anton ve ark., 2008).

Doğada (toprakta, suda, bitkilerde) yaygın olarak bulunurlar (Anton ve ark., 2008). Günümüzde *Acinetobacter* cinsinin üyeleri olarak tanımlanan bakteriler birçok taksonomik değişikliğe uğramıştır. İlk kez 1911 yılında, Beijerinck tarafından topraktan izole edilen ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilen bu bakteri, günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri; *Bacterium anitratum, Herellea vaginicola/Mima polymorpha, Achromobacter, Alcaligenes, Micrococcus calcoaceticus, Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii'*dir. Bergey'in Sistematik Bakteriyoloji El Kitabı (Bergey's Manual of Systematic Bacteriology) *Acinetobacter* cinsini *Acinetobacter calcoaceticus* adlı tek tür ile *Neisseriaceae* ailesi içinde incelemektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).

Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi günümüzde, *Moraxella*, *Psychrobacter* ve ilgili diğer cinslerle birlikte *Moraxellacea* ailesi içinde yer almaktadır (Holt ve ark., 1994; Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). DNA benzerlikleri temel alınarak yapılan çalışmalarda, aşağıdaki tabloya henüz eklenmeyenlerle birlikte en son 32 genomik tür tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Grup 1, 2, 3 ve 13TU olağan dışı bir benzerlik göstermekte ve genellikle A*cinetobacter calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi adı altında incelenmektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Bartual ve ark., 2005).

Tablo 2.1 *Acinetobacter* kökenlerinin genomik tür ve izolat tipleri (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996)

Tür	Bauvet ve ark.	Tjernberg ve ark.	Nishimura ve ark.	Suş tipi
A. calcoaceticus	1	1	1N	ATCC23055
A. baumannii	2	2	1N	CIP70.34
UN	3	3	NT	ATCC19004
UN	UG	13TU	NT	ATCC17903
A. haemolyticus	4	4	4N	ATCC17906
A. junii	5	5	NT	ATCC17908
UN	6	6	4N	ATCC17979
A .johnsoni	7	7	3N	ATCC17909
A. lwoffii	8	8TU	2N	ATCC15309
UN	9	8TU	NT	ATCC9957
UN	10	10	UG	ATCC17924
UN	11	11	UG	ATCC11171
A. radioresistens	(12)***	12	5N	IAM13186
UN	13	14TU	NT	ATCC17905
UN	14	NT	NT	Bauvet 382
UN	15	NT	NT	Bauvet 240
UN	16	UG	NT	ATCC17988
UN	17	NT	NT	Bauvet 942
UN	NT	15TU	NT	Tjemberg151a

UN: İsimlendirilmemiş, NT: Test edilmemiş, UG: Gruplandırılmamış, ***Yayınlanmamış sonuçlar
TU: Tjenberg ve Ursing, N: Nishimura

2.2. Tanımlama

Acinetobacter cinsi bakterilerde DNA'nın Guanin+Sitozin içeriği %39-47'dir. İnsan kaynaklı *Acinetobacter* cinsi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutinde kullanılan katı besiyerlerinde (örn: koyun kanlı agar) 37°C inkübasyon sıcaklığında iyi ürer. Bir gecelik kültürlerinde, düzgün, bazen mukoid, grimsi-beyaz, 1.5-3 mm çaplı *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleks kolonileri, *Enterobacteriaceae* kolonilerine benzerken; *A. calcoaceticus-A.baumannii* kompleks dışındaki bazı türler daha saydam, küçük koloniler yaparlar ve McConkey agarda üremeyebilirler. ''Eosine Methylene Blue'' (EMB) agarda mavi renkli, gri merkezli koloniler

yapmaktadırlar. *Acinetobacter haemolyticus* izolatları ve 6, 13BJ, 14BJ, 15BJ, 16 ve 17 gibi diğer henüz iyi tanımlanamamış *Acinetobacter* genomik türleri, koyun kanlı agarda beta hemoliz yapabilir, ancak *A. calcoaceticus-A.baumannii* kompleks izolatları bu özelliği asla göstermez. *Acinetobacter* türlerini çevreden ve klinik örneklerden izole edebilmek için, asetat ve nitrat içeren zenginleştirici sıvı mineral besiyeri kullanılabilir (Baumann, 1968).

Karışık bakteriyel popülasyondan izole etmek için, seçici-ayırt edici besiyerleri geliştirilmiş olup, en sık Herellea agar (Difco) ve Leeds *Acinetobacter* besiyeri kullanılmaktadır (Jawad ve ark., 1994). *Acinetobacter* türlerini tanımlamakta kullanılan metodlardan DNA-DNA hibridizasyon yöntemi, standart referans yöntem olarak geçerliliğini korumaktadır. 1986'da Bouvet and Grimont (1986) 28 fenotipik teste dayalı identifikasyon şeması oluşturmuşlardır. 1987'de bu şemayla 37°C, 41°C ve 44°C'de üreme, glukozdan asit oluşturma, jelatin hidrolizi ve 14 farklı karbon kaynağını kullanma özelliklerine göre yeniden düzenlemişlerdir (Bouvet and Grimont, 1987).

Bu şema, başlangıçta belirlenen 12 türden 11'ini ve insan deri örneklerinden izole edilen 136 *Acinetobacter* türünü (Seifert ve ark., 1997) %95,6 doğrulukla tanımlarken en son tanımlanan genomik türleri ayırt edemez (Seifert ve ark, 1997; Anton ve ark., 2008). Hem DNA-DNA hibridizasyon yöntemi, hem de Bouvet ve Grimont fenotipik tanı yöntemi rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanıma uygun olmayan zahmetli yöntemlerdir. Bu nedenle *Acinetobacter* türlerini tanımlamak üzere moleküler tanı yöntemleri geliştirilmiş ve kullanıma sokulmuştur. ''Amplified 16S rRNA gene restriction analysis'' (ARDRA) (Vaneechoutte ve ark., 1995), ''amplified fragment length polymorphism'' (AFLP) (Janssen ve ark., 1997), ribotipleme (Gerner-Smidt, 1992), ''tRNA spacer fingerprinting'' (Ehrenstein ve ark., 1996), 16S-23S rRNA ''intergenic spacer'' dizilerinin restriksiyon analizi (Dolzani ve ark., 1995), 16S-23S rRNA geni spacer bölgesinin dizi analizi (Chang ve ark., 2005) ve *rpoB* geni ve komşu bölgelerin (RNA polymerase beta-subunit) dizi analizi (La Scola ve ark., 2006) *Acinetobacter* türlerinin tanısında kullanılan moleküler yöntemlerdir.

API 20NE (BioMérieux,Fransa), Vitek 2 (BioMérieux,Fransa), Phoenix BD (Becton Dickinson, ABD) ve MicroScan WalkAway (Almanya) sistemleri rutin laboratuvarlarda *Acinetobacter* türlerinin tanısında kullanılan manuel ve yarı otomatize ticari sistemlerdir (Bernards ve ark., 1996).

2.3 Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

A.baumannii birçok antibiyotik direnç mekanizmasını kullanabilmektedir (Tablo 2.2). Direnci belirleyen faktörlerin genetik çeşitliliğini sağlayan üç tip hareketli genetik eleman tanımlanmıştır: Sınıf 1 integronlar, transpozonlar ve insersiyon sekans (IS) elemanları. Hareketli genetik elemanlar, aynı veya farklı kromozom veya plazmidde kromozom veya plazmidin bir yerinden diğer bir yerine hareket edebilen elemanlardir. Bu elemanlar kendi kendilerine replike olamazlar, ancak kromozomla veya plazmidle birlikte replike olabilirler. Transpozonlar ve IS elemanları bağımsız bir birim olarak yer değiştirebilirler.

İntegronlar, yere özgün lokalizasyonda, bir veya daha fazla direnç geni ve gen kasetlerindeki direnç genlerini yakalayabilen hareketli genetik elemanlardir. İntegronlar farklı yapıya sahiptir ve plazmid veya transpozonun bir parçası olabilir (Georgopapadakou, 2003).

Fournier ve ark. (2006) Fransa'da bulunan, klinik epidemik *Acinetobacter* kökenlerinin (AYE) tüm genom sekans çalışmasıyla AbaR1 adı verilen, şimdiye kadar bilinen en büyük direnç adalarından biri olan 86-kb'lık direnç adasını tanımlamışlardır. Bu genomik bölgede öngörülen 88 açık çerçeve okumasından (ORFs: open reading frames) 82'sinin *Pseudomonas sp., Salmonella sp.,* ve *Escherichia coli* gibi diğer gram negatif organizmalardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Tanımlanan 52 direnç geninden 45 tanesi (%86,5) AbaR1 direnç adasında bulunmaktadır. Bu direnç bölgesinde (AbaR1 direnç adası) plazmid belirteci bulunmamaktadır. AYE izolatında bulunan üç plazmidin hiçbirinde direnç plazmidi bulunmamaktadır (Anton ve ark., 2008).

Tablo 2.2. *A.baumannii* direnç mekanizmaları (Magnet ve ark., 2001; Poole 2004; Agodi ve ark., 2006; ; Towner 2008; Gordon ve ark., 2010)

Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen	Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen
Beta-laktamlar için		**Aminoglikozidler için**	
Beta-laktamaz		Enzimatik yıkım	
Doğal		Asetiltransferaz	AAC-2, -3,-6
Sınıf A/sık görülen	*ampC* (ADC1-7)		SAT-2
	VEB-1,-2	Nükleotidiltransferaz	ANT-2,-3
	PER-1,-2	Fosfotransferaz	APH(3')-I, -II,-III,-IV
	TEM-92,-116		APH(3'')-I
	SHV-5,-12	Efluks pompası	adeABC
	CTX-M-2-3		adeM
Sınıf A/nadir görülen	SCO-1	16s rDNA metiltransferaz	armA
Karbapenemaz		**Kinolonlar için**	
Sınıf D oksasilinaz	OXA-51 benzeri	DNA giraz/topoizomeraz	gyrA/parC
	OXA-23	Efluks pompası	adeABC
	OXA-24		adeM
	OXA-27		abeS
	OXA-37	**Kloramfenikol için**	
	OXA-40	Efluks pompası	adeABC
	OXA-58 benzeri		adeIJK
Metallo-beta-laktamaz	VIM		cmlA
	IMP		craA
	SIM		abeS
Sınıf A karbapenemaz	GES-11	**Trimetoprim/sulfametoksazol için**	
Dış membran proteinleri	carO	Efluks pompası	adeABC
	HMP-AB		adeIJK
	33-36 kDa protein	Dehidrofolat sentetaz	sul-I,-II
	43 kDa protein	Dehidrofolat reduktaz	folA
Efluks pompası	adeABC	**Makrolitler için**	
	PBP2 değişimi	Efluks pompası	adeM
Tetrasiklinler için		**Glisilsiklin için**	
	tetA, tetB	Efluks pompası	adeABC
Efluks pompası	adeABC	**Polimiksin için**	pmrAB
Ribozomal hedef değişimi	tetM	**Rifampisin için**	arr-2

2.3.1. Beta-laktam Direnci

Beta-laktam direnci dört tip mekanizma ile oluşmaktadır:
(i) beta-laktamaz üretimi
(ii) penisilin bağlayıcı proteinlerde değişiklik
(iii) por proteinlerinin yapısında ve sayısında değişiklik
(iv) eflüks pompa aktivasyonu
Genellikle bu mekanizmaların bir arada işlemesi sonucu direnç gelişimi gözlenmektedir (Giamarellou ve ark., 2008).

2.3.1.1 Enzimatik Mekanizma

A.baumannii'de en sık görülen beta-laktam direnci, beta-laktamaz varlığına bağlıdır. Buna karşılık bu organizmanın karmaşık doğasına uygun olarak, aynı fenotipi oluşturmak üzere birçok mekanizma bir arada çalışabilir (Bou ve ark., 2000; Fernandez Cuenca ve ark., 2003). Beta-laktamazlar içinde en önemlisi, serin oksasilinazlar (Ambler sınıf D OXA tipleri) ve metallobetalaktamazları da (Ambler sınıf B) içeren karbapenemazlardır (Poirel ve Nordmann, 2006). *A.baumannii*'de Ambler Sınıf A 2'de bulunan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) da tanımlanmıştır ancak özellikle AmpC varlığında laboratuvarda gösterilmesi zordur (Anton ve ark., 2008). *Acinetobacter* kökenlerinde bulunan beta laktamaz enzimleri tablo 2.3'de görülmektedir.

Tablo 2.3*: Acinetobacter* kökenlerinde bulunan beta laktamaz enzimleri (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Lanbaran, 2001; Clark ve ark., 2003; Ferrara, 2006; Poirel ve Nordmann, 2006)'dan derlenmiştir.

AMBLER SINIFI	**ENZİMİN ADI**
A	TEM SHV VEB PER-1, PER-2 CTX-M
B*	IMP,VIM,SIM,NDM
C	ACE
D	OXA

***** Metallobetalaktamaz (MBL)

2.3.1.1.1 Ambler Sınıf A Beta-laktamazlar

TEM-1, TEM-2, CARB-5 ve SHV-like enzimleri penisilinaz aktivitesi göstermektedir (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). PER-1 GSBL içeren *A.baumannii* izolatları penisilinlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek derecede dirençlidir. PER-1 karbapenem direncinden düşük derecede sorumludur veya karbapenem direncine neden olmaz (Poirel ve ark., 1999; Ferrara 2006). PER-1 *A.baumannii* Türkiye ve Kore'de oldukça yaygındır (Yong ve ark., 2003; Kolayli ve ark., 2005) Ayrıca Fransa, Belçika, Bolivya, ABD ve Romanya'da bildirilmiştir (Celenza ve ark., 2006; Naas ve ark., 2006; Hujer ve ark., 2006). PER-2 Arjantin'de bildirilmiştir (Pasteran ve ark., 2006).

İntegron kaynaklı VEB GSBL içeren *A.baumannii* izolatları Fransa, Belçika ve Arjantin'de salgınlara yol açmıştır (Naas ve ark., 2006; Poirel ve ark., 2003). SHV

GSBL üreten *A.baumannii* Çin'de rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2004; Endimiani ve ark., 2007). Sefotaksim ve seftriaksonun artmış hidrolizi ile karekterize CTX-M-2, CTX-M-43 GSBL içeren *A.baumannii* epidemik izolatları Japonya ve Bolivya'dan bildirilmiştir (Nagano ve ark., 2004; Celenza ve ark., 2006). ARI-1 (OXA-23) ise plazmid kaynaklı bir karbapenemazdır ve ileride ciddi sorunlar yaratabileceği düşünülmektedir. İmipenem ve azlosilini parçalayan bu enzim sefuroksim, seftazidim ve sefotaksimi parçalayamamaktadır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Giamarellou ve ark., 2008). İlginç olarak blaCTX-M gen yayılımı enterobakteriler kadar yaygın değildir.

2.3.1.1 2. Ambler Sınıf B Beta-laktamazlar

Metallobetalaktamazlar (MBL), sınıf B beta-laktamazlardır ve aztreonam dışında karbapenemler de dahil tüm beta-laktamları hidrolize edici kapasiteye sahiptirler. 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'ler OXA tip karbapenemazlardan daha az görülmesine karşın karbapenemleri hidrolize edici etkileri 100-1000 kat daha güçlüdür (Poirel ve Nordmann, 2006). Şimdiye kadar tanımlanan beş MBL grubundan; IMP (Chu ve ark., 2001; Da Silva ve ark., 2002; Houang ve ark., 2003; Gales ve ark, 2003**)**, VIM (Limansky ve ark., 2002; Lee ve ark., 2003; Tsakris ve ark., 2006**)** ve SIM (Lee ve ark., 2005) olmak üzere üç enzim tipi *A.baumannii*'de gösterilmiştir. Son yıllarda NDM (New Delhi Metallobetalactamase) ismi verilen yeni bir tip MBL de *A.baumannii* izolatlarında rastlanmaktadır (Karthikeyan ve ark, 2010; Nordmann ve ark, 2011; Pfeifer ve ark, 2011). İspanya, Singapur, Yunanistan, Avusturalya gibi çeşitli coğrafik bölgelerde her iki OXA- ve MBL-tip enzimlerin aynı izolatta bir arada bulunabildiği bildirilmiştir (Canduela ve ark., 2006; Koh ve ark, 2007).

A.baumannii izolatlarında kazanılmış MBL genleri sınıf 1 integronlarda, çoğunlukla bir dizi direnç gen kaseti ile bir arada bulunur. En sık aminoglikozid modifiye edici enzimleri kodlayan direnç gen kasetleri ile birlikte bulundukları saptanmıştır (Riccio ve ark., 2000; Houang ve ark., 2003; Lee ve ark., 2005). İntegron taşıyan

Acinetobacter baumannii izolatları, taşımayanlara oranla daha dirençlidirler (Gu ve ark., 2007). Bu eşsiz genetik yapının klinik önemi, bir antimikrobiyalin aşırı kullanımı ile çoklu direnç determinantlarının artmış ekspresyonuna yol açabilmesinden gelir. İntegronlar tek başlarına hareketli olmamakla birlikte, plazmid ve transpozonlar aracılığı ile direnç genlerinin yayılımına neden olurlar (Walsh ve ark., 2005).

2.3.1.1 3. Ambler Sınıf C Beta-laktamazlar

Diğer gram negatif organizmalarda olduğu gibi tüm *A.baumannii* izolatları doğal olarak, *Acinetobacter*-kaynaklı sefalosporinazlar (ADC) olarak da bilinen ve 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 ve ark., 2005).

Bu enzimin *A.baumannii*'de artmış ekspresyonunu düzenleyen anahtar eleman *ISAba1* olarak da bilinen ''upstream'' IS elementidir. Bu elemanın varlığı artmış AmpC gen ekspresyonu ve geniş spektrumlu beta-laktamaz direnci ile yüksek oranda ilişkilidir. Sefepim ve karbapenemler bu enzim karşısında stabildir (Bou ve Martinez-Beltran, 2000; Hujer ve ark., 2005).

2.3.1.1.4. Ambler Sınıf D Beta-laktamazlar

D grubu beta-laktamazlar (OXA-ailesi) oksasilinaz olarak adlandırılmaktadırlar **(**Tablo 2.4). OXA-tip enzimler, oksasilini benzilpenisilinden daha hızlı hidroliz etmektedir (Poirel and Nordmann, 2006). Bu enzimler penisiline, kloksasiline, oksasiline ve metisiline direnç gösterirler. Laboratuvar koşullarında klavulanik asit ile zayıf inhibe olurlar. NaCl'nin ise laboratuvar koşullarında inhibitör etkisi vardır.
D grubu beta-laktamazlar, C veya A grubu beta-laktamazlara amino asit düzeyinde %16 oranında benzerlik gösterirler. OXA genlerinin plazmid ya da integron üzerinde bulunması yayılımını kolaylaştırmıştır (Helfand and Bonomo, 2003). Şimdiye kadar

protein düzeyinde 121 farklı tür D grubu beta-laktamaz belirlenmiştir. Bunlardan 45 tanesi diğer D grubu betalaktamazların aksine karbapenem hidroliz aktivitesine sahiptir (Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2006). 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 izolattan tanımlanan OXA-23 karbapenemazdır (Brown ve. Amyes, 2006).

OXA-23 alt grubu OXA-58, OXA-24 ve OXA-51 alt grupları ile daha sıkı bir filogenetik ilişki göstermektedir. OXA-23 (ARI-1), -27 ve -49 ile birlikte birinci alt grubu oluşturmaktadır. Bu enzimler arasında iki ile beş amino asit farklılık vardır. İkinci alt grup OXA-24, -25, -26, -40 tır. Bu enzimler arasında da bir ile beş amino asit farklılık vardır. İkinci alt gruptaki OXA-24 ve birinci alt gruptaki OXA-23 arasında < %60 amino asit benzerliği bulunmaktadır. Üçüncü alt grup OXA-51 enzim ailesidir ve *Acinetobacter baumannii* de birinci ve ikinci alt gruplar ile < % 63 amino asit benzerliği göstermektedir (Anton ve ark., 2008). Dördüncü alt grubu OXA-58 oluşturmaktadır ve diğer oksasilinazlar ile < % 50 amino asit benzerliği göstermektedir (Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2006, Brown
ve Amyes, 2006, Poirel ve Nordmann, 2006).

OXA karbapenemazların karbapenem direncine katkısı, doğal olarak ortaya çıkan plazmiddeki ISAba1 ve ISAba3 elemanlarının varlığı ile önem kazanır (Marque ve ark., 2005). ISAba1 en çok blaOXA23 ile ilişkili bulunmuştur. (Valenzuela ve ark., 2007; Anton ve ark., 2008)

Tablo 2.4: *A.baumannii'* de OXA karbapenemazlar [a: OXA-58 *Acinetobacter baumannii'*de hem kromozomal, hem de plazmid aracılı karbapenemaz olarak tanımlanmıştır (Ribera ve ark., 2003)]

Karbapenemaz tipi	OXA karbapenemazlar
Kazanılmış	
Kromozomal	OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40, OXA-58[a]
Plazmid	OXA-23, OXA-58[a]
Doğal bulunan(Naturally occurring)	
OXA-51/69 like	OXA-64, OXA-65, OXA-66, OXA-68, OXA-70, OXA-71, OXA-78, OXA-79, OXA-80, OXA-82

2.3.1.2. Penisilin Bağlayıcı Proteinlerin ve Dış Membran Proteinlerinin Yapısında ve Sayısında Değişiklik

Penisilin bağlayıcı proteinlerdeki (PBP) değişikliğin, *A.baumannii*' de de beta-laktam direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karbapenem direncinin araştırıldığı çalışmalarda; dirençli mutant *A. baumannii* suşlarının 24-kDa'luk PBP'yi aşırı ürettiği, aynı zamanda duyarlı suşlar ile karşılaştırıldığında bakterinin sahip olduğu diğer altı PBP'nin, dirençli mutant suşlarca daha düşük düzeylerde eksprese edildiği bildirilmiştir (Gehrlein ve ark., 1991).

Penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler kromozomal mutasyonlara bağlı olarak üç farklı mekanizma ile meydana gelebilmektedir (Lanbaran, 2001)

1. Beta-laktam antibiyotiğe PBP'lerin afinitesinin azalması ,
2. PBP sayısında azalma ,
3. Beta-laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi ,

*A. baumannii'*de hem imipenem hem de meropeneme dirence yol açan 29-kDa'luk CarO, kanal formasyonu iyi tanımlanmış bir dış membran proteinidir (Limansky ve

ark., 2002). İspanya Seville'den bir izolatta tanımlandığı üzere PBP-2 ekspresyonunda azalma da karbapenem direncine yol açar (Fernandez-Cuenca ve ark., 2003).

2.3.1.3. Eflüks Pompaları

Eflüks pompaları antibiyotikler de dahil, bakteri hücresine toksik olan bileşikleri protonlar ile yer değiştirerek dışarı atar. *A.baumannii*'de AdeABC eflüks pompası iyi tanımlanmış bir pompadır. Aminoglikozidler, sefotaksim, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, trimetoprim ve florokinolonları dışarı pompalar (Magnet ve ark., 2001). AdeABC eflüks pompasının artmış expresyonu, karbapenem hidrolize edici okzasilinazlar eşliğinde, yüksek düzey karbapenem direnci sağlar (Marque ve ark., 2005). Bu pompanın ekspresyonu iki basamaklı regülator (adeR) ve sensör (adeS) sistem ile kontrol edilir. *AdeR* veya *adeS* genindeki bir nokta mutasyonu, ekspresyonda, dolayısıyla eflüksta artma ile sonuçlanır (Marchand ve ark., 2004). Diğer bir eflüks pompası, substratı florokinolonlar olan AbeM pompasıdır (Partridge ve ark., 2003).

2.3.2 Aminoglikozid Direnci

Acinetobacter türlerinde aminoglikozid direnci üç mekanizma ile gerçekleşir (Anton ve ark., 2008):

1-Ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ribozomal hedeflerde değişiklik gelişebilir.

2-İlacın hücreye girişi ve birikiminde azalma ve eflüks pompaları yolu ile direnç gelişebilir. Bu mekanizma, solunum zinciri ve lipopolisakkarit değişiklikleriyle birliktedir ve tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmaktadır.

3-En önemli direnç mekanizması ise aminoglikozidleri değiştiren enzimlerle, bu antibiyotiklerin amino ya da hidroksil gruplarının enzimatik olarak değiştirilmesidir. Toplam üç tip aminoglikozid değiştiren enzim saptanmıştır:

a. Aminoglikozid asetiltransferazlar

b. Aminoglikozid fosfotransferazlar

c. Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar

Aminoglikozidleri değiştiren enzimler sıklıkla plazmid kontrolünde sentezlenmekte 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 ark., 1996; Looveren ve ark., 2004; Bonomo ve Szabo, 2006).

2.3.3 Kinolon Direnci

Kinolonların bakteri hücresindeki başlıca hedefleri DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleridir (Koneman ve ark., 1997). Bakteri DNA'sında süpersarmallar oluşturan DNA giraz sırasıyla *gyrA* ve *gyrB* genlerince kodlanan A ve B alt birimlerinden oluşur (Koneman ve ark., 1997). DNA replikasyonunda görev alan topoizomeraz IV ise *parC* ve *parE* genlerince kodlanan iki alt birimden oluşmaktadır (Koneman ve ark., 1997). Yeni florokinolonlar, 1988 yılına kadar *Acinetobacter* kökenleri ile oluşan enfeksiyonlara karşı etkili iken, günümüzde bu etkinlik oranı hızla azalmaktadır (Ferrara, 2006). Kinolon direnci *Acinetobacter* kökenleri arasında aktarılamayan iki mekanizmayla oluşmaktadır (Lanbaran ve ark., 2001):

1- DNA giraz enziminin alt birimlerinden olan *gyrA* ve *parC* genlerindeki kromozomal mutasyonlar, bu antibiyotiklerin hedefleri olan DNA giraz ve topoizomeraz IV'de değişikliğe neden olarak florokinolon direncine neden olmaktadır (Wisplinghoff ve ark., 2003; Higgins ve ark., 2004; Lim ve Webb, 2005; Ferrara, 2006). *gyrB* mutasyonları ise *Acinetobacter* kökenlerinde saptanamamıştır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). *parC*'deki en sık mutasyon da *parC*'nin 80. kodonunda Ser yerine Leu gelmesidir (Lee ve ar., 2005).

2- Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması:
Acinetobacter kökenlerinde, kinolonları dışarı atan pompa sayısının artması veya ilacın hücre içerisine girişine aracılık eden spesifik dış membran proteinlerinin

üretiminin azalmasıyla sonuçlanan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (Ferrara, 2006).

2.3.4.Tetrasiklin Direnci

A.baumannii izolatlarında tetrasiklin direnci için iki farklı mekanizma tanımlanmıştır. Birinci mekanizma TetA ve TetB, spesifik transpozon-aracılı eflüks pompasıdır. TetA sadece tetrasiklini dışarı atarken, TetB hem tetrasiklini hem de minosiklini dışarı atar (Guardabassi ve ark., 2000).

2.3.5.Polimiksin Direnci

Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin, intravenöz colistimethate sodium) peptid antibiyotikleri, çoklu dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde son çare olarak kullanılmaktadır. Ancak kolistine karşı direnç de rapor edilmiştir (Gales ve ark., 2006).Kolistin direncinin *A.baumannii* lipopolisakkaritlerinde modifikasyonlara (asidifikasyon, açilasyon, antibiyotiğin hücre membranına bağlanması ile etkileşen antijen bulunuşu) bağlı olduğu düşünülmektedir (Peterson ve ark., 1987).

2.4. Çoklu antibiyotik dirençli ve Pan-rezistan *Acinetobacter baumannii* Tanımı

En çok kabul gören tanıma göre bakteri, aşağıdaki beş gruptan ikisinden fazlasına dirençli ise çoğul antibiyotik dirençli *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) (Anton ve ark., 2008),

Pan-rezistans ise mikroorganizmanın yukarıda sayılan antibiyotik grupları ve kolistine dirençli olmasıdır (Katsaragakis ve ark., 2008).

2.5 Virülans Faktörleri

Acinetobacter kökenlerinin patojenitesi düşük olmasına rağmen, çeşitli virülans faktörleri tanımlanmıştır:

1. Polisakkarit kapsül varlığı (Kaplan ve ark., 1985).
2. Bakterinin insan epitelyal hücrelerine adezyonunu sağlayan fimbriaların varlığı (Rosenberg ve ark., 1982; Lee ve ark., 2000).
3. Doku lipitlerine zarar veren enzimlerin üretimi (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996).
4. Hücre duvarı lipopolisakkarit içeriğinin potansiyel toksik rolü (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996)

Bakterinin, insan vücudunda çoğalmak için gerekli demiri sağlama kabiliyeti de önemli bir virülans belirleyicisidir ve bazı *Acinetobacter* izolatlarının, aerobactin ve demir bağlayan dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettiği gösterilmiştir (Echenique ve ark., 1992; Actis ve ark., 1993).

2.6 *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonları

Acinetobacter kökenleri, kullanılan invaziv tanı ve tedavi prosedürlerinin çokluğu nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Prashanth ve ark., 2006; Falagas ve Karveli, 2007). Klinik örneklerden izole edilen tüm *Acinetobacter* kökenlerinin % 80' inden fazlasını *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleksi oluşturmaktadır (Koneman, 1997). *Acinetobacter* enfeksiyonlarını kolaylaştıran çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. *Acinetobacter* enfeksiyonlarını kolaylaştıran risk faktörleri (D'Agata ve ark., 2000; Agodil ve ark., 2006; Prashanth ve ark., 2006; Fillaux ve ark., 2006' dan derlenmiştir)

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

2.6.1 Solunum Yolu Enfeksiyonları

Hastaneye yatış sırasında inkübasyon döneminde olmayan hastalarda, hastaneye yattıktan en az 48 sonra ortaya çıkan pnömoniler hastane kaynaklı pnömoni olarak tanımlanmaktadır (Ferrara, 2006). Pnömoni, *Acinetobacter* kökenlerinin en sık neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyondur (Koneman,1997; Richards ve ark., 2000; Prashanth ve ark., 2006).

Acinetobacter kökenlerinin neden olduğu hastane kaynaklı pnömoni sıklıkla mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Ventilatörle ilişkili pnömoni, sıklıkla subglottik bölgede kolonize olan bakterilerin mikroaspirasyonlarla trakeobronşial ağaca ve alt solunum yollarına ulaşmaları sonucu oluşmaktadır ve % 13-49'unda etken *A. baumannii*'dir (Crnich ve ark., 2005; Park, 2005; Ferrara, 2006). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde

ventilatörle ilişkili pnömonilerin %29.2'sinde görüldükleri ve en sık karşılaşılan etken haline geldikleri tespit edilmiştir (Leblebicioğlu ve ark., 2007).

2.6.2 Kan Enfeksiyonları

A. baumannii, tek başına veya polimikrobiyal olarak bakteriyemi yapabilmektedir. Bakteriyemili hastaların çoğu immün yetmezlikli hastalardır. Bu hastalarda bakteriyeminin kaynağı sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu olmaktadır. Hastanın prognozunu genellikle altta yatan hastalık belirlemektedir. Malignensi ve yanıklarda prognoz oldukça kötü iken, travma hastalarında daha iyi olmaktadır (Seifert ve ark., 1993).

2.6.3 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Sporadik primer menenjit olguları rapor edilmesine rağmen, *Acinetobacter* menenjitinin baskın formu sekonder menenjittir ve genellikle kafa travması sonrası veya invaziv nöroşirürji girişimlerini takiben ortaya çıkmaktadır (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996; Chen ve ark., 2005). *Acinetobacter,* beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın gram boyamasında morfolojik olarak *Neisseria meningitidis* ile karışabilmektedir (Koneman ve ark., 1997; Gospodarek ve ark., 2000).

2.6.4 Üriner Sistem Enfeksiyonları

A.baumannii izolatlarının neden olduğu hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları seyrektir. Alt üriner sistemde kolonize olmasına rağmen nadir olarak invaziv olabilir. Bununla birlikte mesane kateteri ve böbrek taşına bağlı sistit ve pyelonefrit rapor edilmiştir (Allen ve ark., 2000).

2.6.5 Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Çok nadir olarak diş tedavisi ile ilgili işlemler ve açık kalp cerrahisi sonrasında gelişen doğal kapak endokarditi bildirilmiştir. Klinik olarak diğer organizmaların

neden olduğu enfektif endokarditlerden ayrılamamaktadır (Olut ve Erkek, 2005). Çoğu prostetik kapak ile ilişkili, az sayıda endokardit vakası bildirimiştir (Olut ve Erkek, 2005).

Yanık ünitelerinde sık rastlanan bir patojendir ve bu hastalardan izole edilmesi zordur (Trottier ve ark., 2007). *A. baumannii,* Irak ve Afganistan'da görev yapmış askerlerde ateşli silah yaralarında sık rastlanılmış bir patojendir (Murray, 2006; Johnson ve ark., 2007; Scott,ve ark., 2007; Whitman, 2007). Yara enfeksiyonunu takiben üçüncü günde bakteriyemi gelişebilmektedir (Davis ve ark., 2005). Ek olarak Aralık 2004'de Asya'da oluşan tsunami sonrasında, kazazedelerde de *A.baumannii*' ye bağlı yumuşak doku enfeksiyonları görülmüştür (Gales ve ark., 2006).

2.6.6 Diğer Hastalıklar

Acinetobacter kökenleri, göz cerrahisi sonrası veya kontakt lens kullanımı ile ilişkili olarak endoftalmit veya keratite yol açabilir (Corrigan ve ark., 2001; Kau ve ark., 2002). Ayrıca bu hastalıklara ek olarak üç aylık bir infantta shiga toksin-üreten *Acinetobacter haemolyticus*' un yol açtığı bir kanlı ishal vakası rapor edilmiştir (Grotiuz ve ark., 2006).

2.7. Epidemiyolojik özellikler

2.7.1.İnsanlarda Taşıyıcılığı

Acinetobacter kökenleri, sağlıklı bireylerin en az % 25'inin cildinde (özellikle aksilla, kasık ve parmak araları gibi nemli bölgelerde) bakteriyel floranın bir parçasını oluşturmaktadırlar (Bayat ve ark., 2003; Lim ve Webb, 2005; Fillaux ve ark., 2006). Sağlıklı yetişkinlerin, solunum sistemi ve ağız boşluğunda flora bakterisi olarak bulunabilirler (Fillaux ve ark., 2006; El Shafiea ve ark., 2004). Yatan hastalarda, özellikle salgınlar sırasında, *Acinetobacter* kolonizasyon oranı çok artmaktadır (Lim ve Webb, 2005). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda solunum sistemi kolonizasyonunun yüksek oranda görülmesi, tedavi ekipmanlarını

kontamine ederek ventilasyonla ilişkili pnömoni salgınlarına yol açmaktadır (Zeana ve ark., 2003). Salgın dönemlerinde cilt kolonizasyonunun da artıyor olması, hastane personelinin ellerini kontamine ederek salgının yayılımı ve sürmesine katkıda bulunmaktadır (Bou ve ark., 2000; Zeana ve ark., 2003; Lim ve Webb, 2005; Crnich ve ark., 2005). Nadir de olsa, *Acinetobacter* kökenlerinin sindirim sisteminde kolonize olması da salgınlara yol açabilmektedir (Simor ve ark., 2002).

2.7.2. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlar

Acinetobacter kökenleri, bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları gibi hastane kaynaklı enfeksiyonların etkeni olarak gittikçe artan oranda rapor edilmektedir (Urban ve ark., 2003). Ayrıca bu bakterilerin yatak çarşafları, perdeler, hasta dosyaları, kapı kolları gibi ortamlarda uzun süre canlı kalabilmelerinin hastane enfeksiyonları açısından önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (Wendt ve ark., 1997). Salgınlar daha çok yoğun bakım ve yeni doğan ünitelerinde yatan, mekanik ventilasyonlu hastaları içermektedir (Villegas ve ark., 2003). Yapılan birkaç çalışma *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yayılmasının hava yoluyla olduğunu göstermiştir (Beggs ve ark., 2006).

2.7.3. Mevsimsel Çeşitlilik

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention, (CDC)] 1974'den bu yana hastane kaynaklı *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yaz mevsiminde diğer mevsimlerden çok daha yüksek oranda görüldüğüne dikkat çekmektedir. Ayrıca, yılın nem oranının yüksek olduğu dönemlerinde göze çarpan bir şekilde *A. baumannii* enfeksiyonlarının daha sık oranda görüldüğü rapor edilmiştir (Chu ve ark, 1999). *Acinetobacter* salgınları ile mevsimsel değişimler arasında bağlantı olması ilgi çekicidir (Beggs ve ark., 2006).

2.8. Tiplendirme Yöntemleri

Epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri, epidemik izolatların yayılım kaynağını ve şeklini saptamada önemli olduklarından, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonların engellenmesinde sürveyans çalışmalarının bir parçası olarak kullanılmaları önerilmektedir (Agodil ve ark., 2006). Bu amaçla çeşitli fenotipik ve genotipik tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 2.6).

Tiplendirme yöntemleri; standardize edilmiş, duyarlı ve özgül olmalı ayrıca tekrar edilebilirliği ve ayrım gücü, yüksek uygulama ve değerlendirmesi kolay olmalıdır (Andrei ve Zervos, 2006).

Fenotipik yöntemlerle karşılaştırıldığında, moleküler yöntemlerin ayrım gücü daha yüksektir ve birçok türe uygulanabilme avantajı sağlamaktadır (Andrei ve Zervos, 2006; Singh ve ark., 2006).

Tablo 2.6: Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler (Pfaller, 1999; Bou ve ark., 2000; Foxman ve Riley, 2001; Ayan ve ark., 2003; Seifert ve ark., 2005; Andrei ve Zervos, 2006; Singh ve ark., 2006)' dan derlenmiştir.

FENOTİPİK YÖNTEMLER

- Antibiyotiplendirme
- Serotiplendirme
- Biyotiplendirme
- Bakteriofaj tiplendirme
- Bakteriyosin tiplendirme
- Multilokus enzim elektroforezi
- Hücresel proteinlerin poliakrilamid jel elektroforezi
- Immunoblot fingerprinting

MOLEKÜLER YÖNTEMLER

I. Nükleik asit temelli yöntemler

- "Plasmid profileri"
- "Restriction fragment length polymorphism (RFLP)"
- "Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) "
- "Segmented RNA gel electrophoresis "
- "Ribosomal RNA gel electrophoresis"
- "Multilocus sequence typing (MLST) "

II. PCR temelli yöntemler

- Hedefi bilinen tekrarlayan sekanslar
  - "Enterobacterial Repetitive İntergenic Consensus Sequences (ERIC)"
  - "Repetitive Extragenic Palindromic Sequences (REP) "
  - "Double Repetitive Element (DRE) "
  - "İnsertional Sequence (IS)"
  - "Polymorphic Guanine/Cytosine-Rich Repetitive Sequences (PGRS) "
- "Randomly amplified polymorphic DNA (RAPD), "
- "Arbitrary Primed PCR (AP-PCR)) "
- "Amplified fragment length polymorphism (AFLP) "

2.8.1. Fenotipik Yöntemler

Bugüne kadar bilinen patojen bakterilerin çoğu tanımlanmış ve bunların tanısında anahtar olabilecek fenotipik özellikler belirlenmiştir. Fenotipik yöntemler genetik özellikleri yansıtır ve genellikle oldukça özgüldür. Belirli bir fenotip bir patojen kökende ender olarak bulunuyorsa, bu fenotip tek başına kökenin yayılma yolu hakkında fikir verebilir. Ancak, her zaman görülebilen fenotipik özelliklere sahip kökenler söz konusu olduğunda, ek olarak alt tiplendirme yapılmalıdır.

Fenotipik yöntemlerin duyarlılığını azaltan çeşitli nedenler vardır (Derbentli, 2002). Bunlar;

1-Çevresel seçici baskılardan etkilenme,

2-Antijen yapısının değişken olması,

3-Direnç modellerinin antibiyotik tedavisinden güçlü bir şekilde etkilenmesi,

4-Fenotipik özelliklerin her zaman eksprese olmayan genlerde kodlanabilmesi,

5-Ticari olarak bulunmayan bazı ayıraçların gereksinimi,

6-Bir tür içindeki her bir kökeni ayırdetmeye yeterli farklılıkların bulunmaması olarak sayılabilir.

2.8.2.Moleküler Yöntemler

Plazmid profili, ribotipleme, kromozomal DNA'nın PFGE ile analizi ve daha geniş kapsamlı uygulanabilen moleküler biyolojik çoğaltma temelli yöntemler *A. baumannii* izolatlarını karakterize etmek için kullanılan farklı genotipik yöntemlerdir. Bugün için kullanılan altın standart yöntem PFGE' dir.

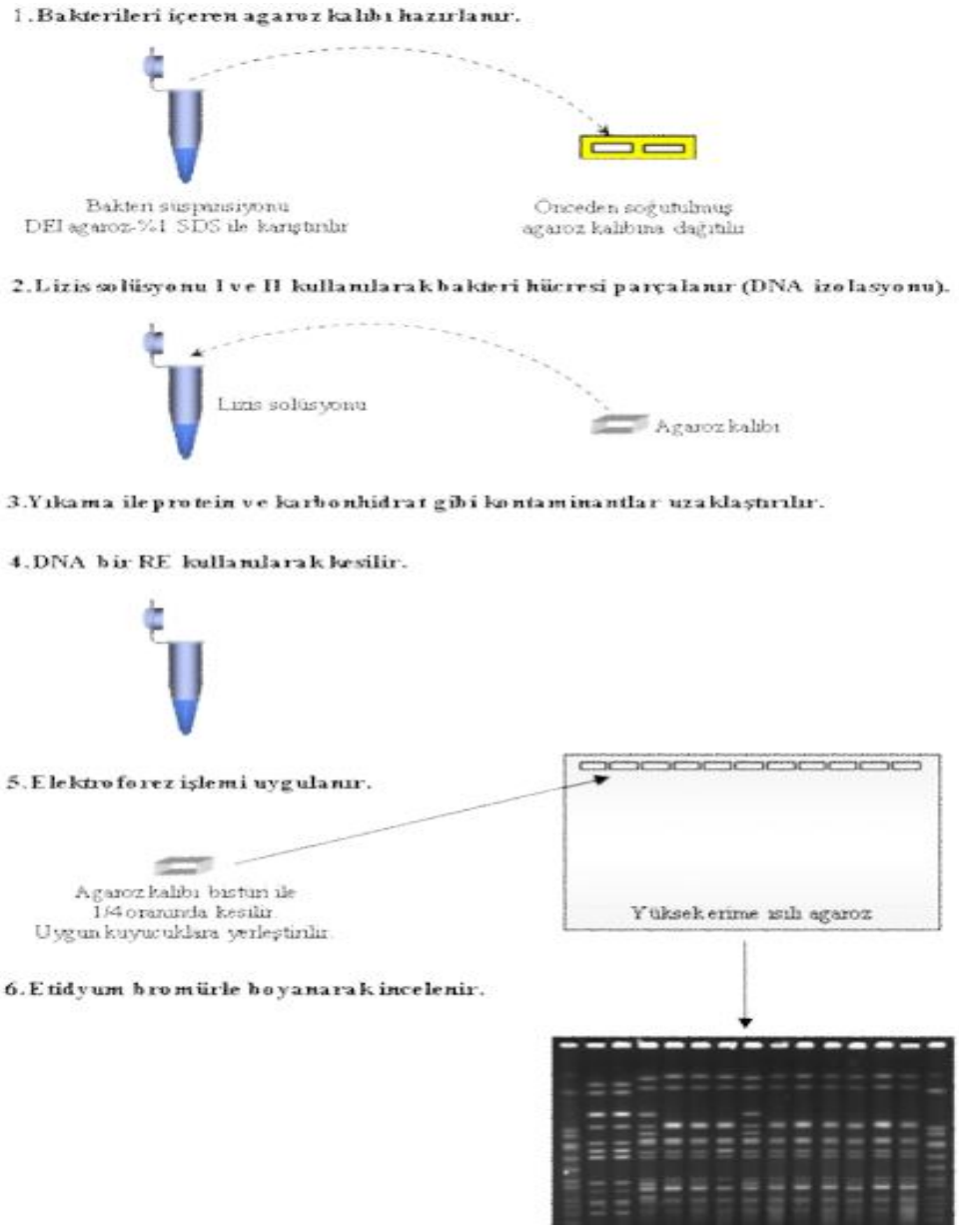
2.8.2.1. Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)

Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) ilk kez 1983 yılında tarif edilmiş ve kısa bir sürede moleküler epidemiyolojik analizler arasında "altın standart" haline gelmiştir (Tenover ve ark., 1995). Bakteriyel kromozom megabaz büyüklüğünde bir moleküldür. Geleneksel elektroforez teknikleri 50 kb üzerindeki DNA moleküllerinin jel içerisindeki elektroforetik göçüne izin vermemektedir (Gardiner, 1991). Kromozomal DNA'yı az sıklıkla kesen, dolayısıyla geleneksel agaroz jel elektroforezi ile değerlendirilemeyecek kadar büyük DNA parçaları oluşturan restriksiyon enzimlerinin (RE) tanımlanması, alternatif metodlara gereksinim doğurmuştur (Goring ve ark., 2006). Bu nedenle çeşitli elektroforetik teknikler tanımlanmıştır.

PFGE yönteminde intakt DNA gereklidir ancak, geleneksel DNA izolasyon yöntemleri DNA'da kırılmalara yol açmaktadır (Kudaka ve ark., 2006). Bu problemi

çözmek ve intakt DNA elde etmek amacıyla kullanılan yöntemde bakteriler düşük erime sıcaklığına sahip agaroz ile karıştırılır (Sambrook ve ark., 1989). DNA miktarının gözlenemeyecek kadar az veya "smearing" ve distorsiyona neden olacak kadar fazla olmaması için hücre konsantrasyonu belli değerler arasında [$1x10^9$-$5x10^9$ CFU/ml (610 nm de yaklaşık 0.5-1 absorbans aralığında)] olmalıdır (Goring ve ark., 2006). Agaroz kalıbı hazırlandıktan sonra bakteri hücre duvarları, enzim ve deterjanların yardımıyla parçalanır. Bu amaçla stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar gibi gram pozitif bakteriler için rutin olarak kullanılan enzimler lizozim, lizostafin ve mutanolizindir. Gram negatif mikroorganizmaların parçalanmasında ise proteinaz-K/deterjan karışımı kullanılmaktadır (Goring ve ark., 2006). Proteinlerin parçalanması işleminden sonra agaroz kalıbı 50-55ºC'de distile su ve TE [10mM Tris, 1mM EDTA (pH 7.5)] solüsyonu ile yıkanır. Böylece protein ve karbonhidrat gibi kontaminantların uzaklaştırılması sağlanır. Hazırlanan agaroz kalıpları TE tamponu içerisinde 4°C'de aylarca saklanabilmektedir. Agaroz içerisinde saf ve bir bütün halinde kalan kromozomal DNA, bir restriksiyon enzimi kullanılarak kesilir. Bakteriler arasındaki epidemiyolojik ilişkinin değerlendirilebilmesi için DNA kabul edilebilir bir sayı (10'dan az 25-30'dan fazla olmamalı) ve büyüklükte kesilmelidir (Tenover ve ark., 1995). Bakteri kromozomunun G+C içeriği, kromozom üzerindeki restriksiyon enzim kesim noktalarının dağılımını etkileyerek oluşacak DNA bantlarının sayı ve büyüklüğünü belirler (Sambrook ve ark., 1989). GC'den zengin bakteriyel genomda AT içeren, AT'den zengin bakteriyel genomda ise GC içeren tanıma bölgeleri daha az sıklıkla bulunmaktadır. Bu nedenle *Xba*I, *Spe*I gibi AT içeren kesim noktalarını tanıyan enzimler GC'den zengin bakterilerin kromozomlarını, *Sma*I gibi GC içeren kesim bölgelerini tanıyan enzimler ise AT'den zengin bakterilerin kromozomlarını daha az sıklıkta kesmektedir (Sambrook ve ark., 1989; Goring ve ark., 2006). Kesme işleminden sonra agaroz dilimi, hazırlanan jelin kuyucuklarına konulur ve jelle daha iyi temas sağlaması için kuyucukta kalan bölgeler erimiş agaroz ile kaplanır. Ya da agaroz dilimleri tarak dişine yerleştirildikten sonra, çevresine jel dökülebilir. Böylece daha sıkı bir ilişki sağlanarak, agaroz dilimlerinin kırılma riski en aza indirilir, dolayısıyla daha keskin bant paternleri elde edilebilir. Hazırlanan elektroforez jeli, belirli aralıklarla yönü değiştirilen elektrik akımı sağlayan elektroforez düzeneğine konularak 10-2000 kb

uzunluğundaki DNA parçalarının ayrımı sağlanır. Elektroforez işleminden sonra jel etidyum bromürle boyanarak, bant profilleri görünür hale getirilmektedir (Goring ve ark., 2006). PFGE' nin yapılış aşamaları şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. PFGE yapılış aşamaları [Durmaz B, Durmaz R. Pulsed Field Gel Electrophoresis, s.161-168, Durmaz R. (ed) Uygulamali Moleküler Mikrobiyoloji. Nobel Tip Kitabevi, Çapa, İstanbul]

2.8.2.2. Restriksiyon Profillerinin Analizi

İlk yapılması gereken PFGE'deki ortak bant paternlerinin belirlenmesidir. Salgın izolatının profili diğer izolatların bantlarının sayı ve büyüklükleri ile karşılaştırılır. (Andrei ve Zervos, 2006). Bakteri kromozomunda nokta mutasyon, insersiyon ve delesyon gibi genetik olaylarla ortaya çıkan tek bir genetik değişiklik çok anlamlı bir epidemiyolojik değişim yaratmamaktadır. Tenover ve ark. (1995) PFGE sonuçlarının yorumlanması sırasında karşılaşılan bu gibi problemleri çözmek amacıyla bir sistem önermişlerdir (Tablo 2.7). Bu sistemde bant paternlerindeki bant sayısı farkına bakılarak, izolatların epidemiyolojik ilişkileri değerlendirilmektedir.

Tablo 2.7: PFGE profillerini yorumlama kriterleri (Tenover ve ark., 1995)

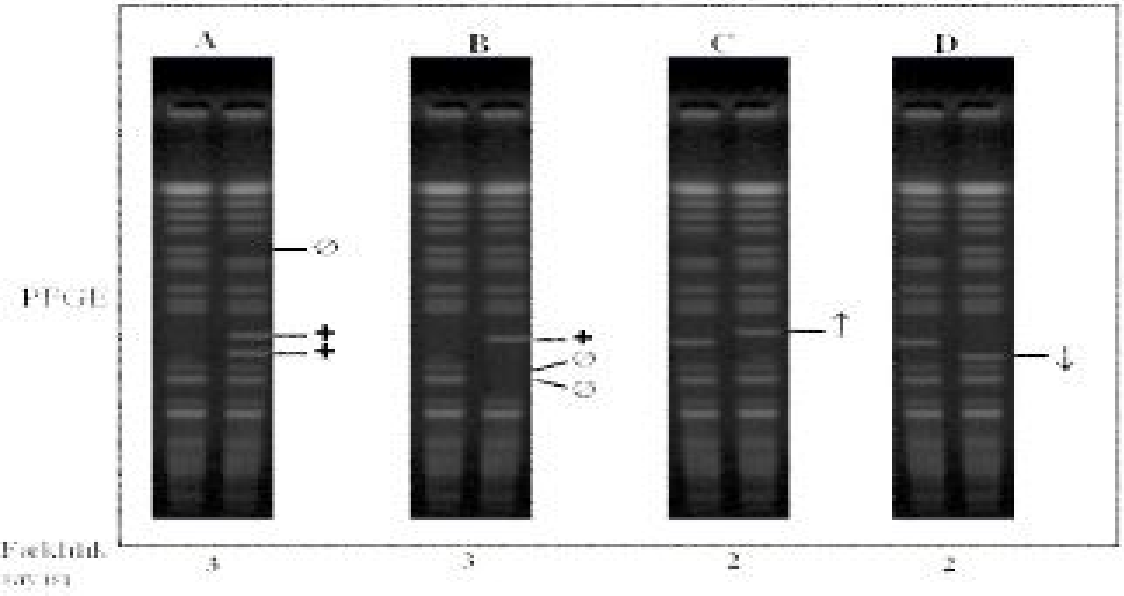
Kategori	Genetik farklılık sayısı	Farklı bant sayısı	Epidemiyolojik yorum
Aynı	0	0	İzolat salgının bir parçası
Yakın ilişkili	1	2-3/1-3	İzolat salgınla yakından ilişkili
Olası ilişkili	2	4-6	İzolat salgınla olası ilişkili
İlişkisiz	≥3	≥7	İzolat salgınla ilişkisiz

2.8.2.3. Genetik Değişikliklerin PFGE Profillerine Etkisi

Genetik değişikliklerin PFGE profilleri üzerindeki etkisi Tablo 2.8. ve Şekil 2.2' de özetlenmiştir.

Tablo 2.8. Genetik değişikliklerin PFGE profilleri üzerindeki etkisi (Tenover ve ark., 1995)

Genetik değişiklik tipi	PFGE paterninde oluşan değişiklik
Nokta mutasyon nedeniyle Yeni bir kesim noktası oluşursa	Büyük bir DNA parçası iki küçük parçaya ayrılır. Bir büyük bant kaybolurken iki yeni küçük bant oluşur. Bant paterninde üç bantlık bir değişiklik meydana gelir.
Nokta mutasyon nedeniyle Bir kesim noktası kaybolursa	İki DNA parçası ayrılamaz ve daha büyük yeni bir bant oluşur. Bu sırada iki bant kaybolur Bant paterninde üç bantlık bir değişiklik meydana gelir.
Kesim noktası dışındaki bir bölgeye DNA insersiyonu olduğunda	Bant sayısı değişmez. Bir DNA parçası büyüdüğünden bir band yer değiştirir. Bant paterninde iki bantlık bir değişiklik meydana gelir.
Kesim noktası dışındaki bir bölgeden DNA delesyonu olduğunda	Bant sayısı değişmez. Bir DNA parçasının küçüldüğünden bir bant yer değiştirir. Bant paterninde iki bantlık bir değişiklik meydana gelir.



Şekil 2.2. Genetik değişikliklerin PFGE profilleri üzerindeki etkisi: A, yeni bir restriksiyon bölgesinin eklenmesi; B, bir restriksiyon bölgesinin kaybolması; C, bir parçanın içine DNA insersiyonu; D, bir parçadan DNA'nın delesyonu (+, kazanılan bant; Ø, kaybedilen bant) (Tenover ve ark., 1995)

2.8.2.4. Epidemiyolojik Yorum

2.8.2.4.1. Aynı İzolat

PFGE'de sayı ve büyüklükleri aynı bant paterni sergileyen bakterilerin genetik olarak aynı ve epidemiyolojik olarak ilişkili oldukları kabul edilir. Tek bant farklılığı gösteren izolatların da klonal olarak ilişkili oldukları gösterilmiştir (Tenover ve ark., 1995; Andrei ve Zervos, 2006).

2.8.2.4.2. Yakın İlişkili İzolat

Tek bir nokta mutasyon, insersiyon veya delesyon oluşması nedeniyle aralarında 2-3 bant farkı oluşan izolatlar yakın ilişkili olarak değerlendirilmekte ve epidemiyolojik olarak salgının bir parçası oldukları kabul edilmektedir (Tenover ve ark., 1995; Andrei ve Zervos, 2006; Singh ve ark., 2006).

2.8.2.4.3. Muhtemel İlişkili İzolat

İnsersiyon veya delesyon ile restriksiyon bölgelerinin kazanımı veya kaybı gibi iki bağımsız genetik değişiklik meydana geldiğinde aralarında 4-6 bant farkı olan izolatlar oluşur. Çok sayıda hastanın kullanıldığı ve 3-6 aydan uzun bir süreyi kapsayan çalışmalarda sıklıkla gözlenir (Tenover ve ark, 1995). Bu tür izolatlar muhtemel ilişkili izolatlar olarak değerlendirilir. Ancak genetik olarak yakından ilişkili olmadıklarından epidemiyolojik olarak ilişkili olma olasılıkları daha düşüktür (Tenover ve ark., 1995).

2.8.2.4.4. İlişkisiz İzolat

DNA'sında meydana gelen üç ya da daha fazla genetik değişiklikten dolayı yedi ya da daha fazla bant farkı sergileyen bakteriler epidemiyolojik olarak ilişkisiz izolatlar olarak kabul edilir (Tenover ve ark., 1995; Andrei ve Zervos, 2006; Singh ve ark., 2006).

2.8.2.5. Sonuçların Rapor Edilmesi

Salgın izolatlarına ait olduğu düşünülen DNA restriksiyon profilleri tip A, yakın ya da muhtemel ilişkili profiller tip A1, tip A2, ilişkisiz profil sergileyenler ise tip B, tip C … olarak isimlendirilir ve rapor edilir (Tenover ve ark., 1995; Goering ve Tenover; 1997).

2.9. Tedavi Stratejileri

Acinetobacter kaynaklı hastane enfeksiyonları antibiyotik tedavisi ve destekleyici bakım gerektirmektedir. Genellikle ikili parenteral antimikrobiyal kullanılmaktadır. Tedavide ilk tercihi karbapenemler oluşturmaktadır. Kinolon ile birlikte amikasin, imipenem ya da seftazidim kombinasyonları da tercih edilmektedir. Ampisilin sulbaktam, sefoperazon sulbaktam, sulbaktam, kolistin bunlara alternatif seçenekler oluşturmaktadır. Sulbaktam ile azitromisin, rifampin kombinasyonları denenmektedir. Kolistin çoklu dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında kullanılabilecek bir seçenek olarak görülmektedir. Polimiksin B ile kotrimoksazol, azitromisin ve rifampin kombinasyonları da denenmektedir.

Diğer birçok fırsatçı gram negatif basilde olduğu gibi, artan antibiyotik direnci, *Acinetobacter* türleri ile oluşan hastaneeinfeksiyonlarının tedavisini de engellemektedir. *A. baumannii* antibiyotiklere en sık direnç geliştiren türdür ve bazı merkezlerde aminoglikozid direnci % 80' lere varmaktadır.

A. baumannii kanaklı enfeksiyonlarının tedavisi öncelikle in-vitro antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. MİK saptanmasında sıvı mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleri uygulanması ve elde edilen değerlerin bunların daha önceden saptanmış sınır değerleri ile karşılaştırılması altın standarttır. Antimikrobiyallere bakteriyel direnç mekanizmaları ve klinik cevapları konusunda şimdiki bilgilerimizin yetersizliği, var olan sınır değerlerinde uzlaşma sağlanmasını güçleştirmektedir (Kahlmeter ve ark., 2006). *A. baumannii* klinik izolatlarına tigesiklinin in-vitro aktivitesi mükemmeldir. Yeni bir karbapenem olan doripenem de

A. baumannii klinik izolatlarına karşı etkilidir ancak blaOXA-23 veya blaIMP-4 veya MBL üreten izolatlara etkili değildir (Mushtaq ve ark., 2004).

2.9.1. Kombinasyon Tedavisi

Monoterapiye oranla kombinasyon tedavileri, sinerjik etki oluşturmanın yanında direnç gelişimini de önlemektedirler. İn-vitro antibiyotik duyarlılık testlerinde, sulbaktamın, aminoglikozid, rifampin veya azitromisinle kombine edilmesi, imipenem duyarlı izolatların tedavisinde sinerjik etki oluşturmaktadır (Appleman ve ark., 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 olanlar) (Wareham ve Bean, 2006). İmipenem veya meropenem, ampisilin/sulbaktam ile kombine edildiğinde karbapenem dirençli izolatlarda ve hatta bir çalışmada gösterilen MBL üreten izolatta da aktiftir (Choi ve ark., 2004). 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 (2007) önerilerine göre, imipenem veya ampisilin/sulbaktam duyarlı *Acinetobacter* 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 (Yoon ve ark., 2004; Perez ve ark., 2007;). Bu öneri, E test ile MBL yokluğu gösterildiğinde geçerlidir (Yoon ve ark., 2004). MBL varlığında ise kolistin ve rifampin kombinasyonu, ventilatör ilişkili pnömoni varsa beraberinde nebülize kolistin uygulaması önerilmektedir (Gales ve ark., 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Akışı

1) Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen klinik örneklerden, otomatize sistemler ve standart mikrobiyolojik yöntemlerle bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması
2) Multipleks PZR ile OXA-23, 24, 51, 58 genlerine, integron PZR ile integron taşıyıcılığına ve özgül primerler ile *bla_NDM-1, bla_IMP, bla_SIM, bla_VIM, bla_PER-1* genlerine bakılması
3) Kökenlerin genotiplemesi için ‘’Pulsed-Field Gel Electrophoresis’’ (PFGE) uygulanması
4) Sonuçların hasta verileri ile birlikte yorumlanması

3.2. Bakteri Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İbn-i Sina Hastanesi’nde Nisan 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında, servislerde yatan hastaların, Merkez Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli kültür örneklerinde *A. baumannii* veya *A. baumannii - A. calcoaceticus* kompleks olarak üremiş olan 201 izolat çalışmaya alındı. *Acinetobacter* tayini ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları standart mikrobiyolojik yöntemlerle, Vitek 2 (bioMérieux, France) ve Phoenix BD (Becton Dickinson, ABD) cihazı ile yapıldı. 56 örneğe Vitek 2, 145 örneğe Phoenix sistemi ile tanı konuldu. Antimikrobiyallerin MİK değerleri, CLSI kriterlerine (2010) uygun olarak her bir otomatize sistemin kendi ölçebildiği aralıklarda belirlendi. *A. baumannii* veya *A. baumannii - A. calcoaceticus* kompleks olarak tanımlanan saf kültür örnekleri %4 gliserinli buyyonda stoklandı, PZR ve PFGE çalışmaları için kanlı agara pasajları yapılıp bir gün 37° C’de etüvde inkübe edildi.

3.3. PZR yöntemi

3.3.1. Kalıp DNA Eldesi

DNA eldesi, 100 µl distile su içeren mikrosantrifüj tüplerinde 3-4 koloni bakteri örneğinin kanlı agar plaklarından alınıp süspanse edilip 2-3 dakika vortekslenerek hücre duvarlarının mekanik yöntemle parçalanması yoluyla yapıldı. Örnekler 10000 Xg'de 5 dakika santrifüj edildi, süpernatan alınıp, pellet kısımları atıldı. PZR deneyleri için süpernatan kullanıldı.

3.3.1.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)
Kanlı agar (PLASMATEC, İngiltere)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)

3.3.1.2. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)

3.3.1.3. Kullanılan Primerler

Tablo 3.1.: PZR analizinde kullanılan primer dizileri ve elde edilen amplikon büyüklükleri

Gen	Primer Dizisi	PZR ürününün büyüklüğü (bp)	Kaynak
OXA-51	a-5' TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG3' b-5' TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3'	353	Woodford ve ark. 2006
OXA-23	a-5'GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA3' b-5'ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT-3'	501	Woodford ve ark. 2006
OXA-24	a-5' GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA 3' b-5'AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT 3'	246	Woodford ve ark. 2006
OXA-58	a-5'AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG3' b-5' CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC-3'	599	Woodford ve ark. 2006
CS	a -5' GGC ATC CAA GCA GCA AG 3' b-5' AAG CAG ACT TGA CCT GA 3'	2000-2500	Koeleman ve ark., 2001
NDM-1	a -5'GGT TTG GCG ATC TGG TTT TC 3' b-5'CGG AAT GGC TCA TCA CGA TC 3'	621	Nordmann ve ark. 2011
PER-1	a -5'ATG AAT GTC ATT ATA AAA GC3' b-5' AAT TTG GGC TTA GGG CAG AA 3'	925	Poirel ve ark. 1999; Naas ve ark. 2006
IMP	a-5'GAA TAG AAT GGC TTA ACT CTC3' b-5' CCA AAC CAC TAG GTT ATC 3'	188	Mendes ve ark. 2007; Mostachio ve ark. 2009
VIM	a -5' GTT TGG TCG CAT ATC GCA AC 3' b-5' AAT GCG CAG CAC CAG GAT AG3'	382	Mendes ve ark. 2007; Mostachio ve ark. 2009
SIM	a -5'GTA CAA GGG ATT CGG CAT CG 3' b-5' TGG CCT GTT CCC ATG TGA G 3'	569	Mendes ve ark. 2007; Mostachio ve ark. 2009

3.3.2. Multipleks PZR ile OXA Genlerinin Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		200 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
OXA-23 primer .		12,5 pmol×N
OXA-24 primer		12,5 pmol×N
OXA-51 primer .		12,5 pmol×N
OXA-58 primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		1 µL×N

TV (total volüm) = 25 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 25 saniye	30 döngü
Primer yapışması (anneling)	52 °C'de 40 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 50 saniye	
Son uzama	72 °C'de 6 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla 1 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 1'lik agarozda, 1 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm'de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.2.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.2.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58 primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use, 50-1000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.2.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.3. PZR Yöntemi ile İntegron Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
5'CS primer		12,5 pmol×N
3'CS primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		3 µL×N

TV = 25 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 12 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 30 saniye	30 döngü
Primer yapışması (anneling)	55 °C'de 30 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 2 dakika	
Son uzama	72 °C'de 7 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla 5 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 0,7' lik agarozda, 1 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm' de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.3.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.3.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
CS primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 1 kb DNA Ladder, ready-to-use, 250-10,000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.3.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.4. PZR Yöntemi ile *bla_NDM-1* gen Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
NDM-1 F primer		12,5 pmol×N
NDM-1 R primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		2 µL×N

TV = 50 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 10 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 30 saniye	36 döngü
Primer yapışması (anneling)	53 °C'de 40 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 50 saniye	
Son uzama	72 °C'de 5 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla, 7 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 2'lik agarozda, 2 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm'de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.4.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.4.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
NDM-1 primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use, 50-1000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.4.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.5. PZR yöntemi ile *bla*_PER-1 gen Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
PER-1 F primer		12,5 pmol×N
PER-1 R primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		2 µL×N

TV = 50 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 ^oC' de 10 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 ^oC'de 1 dakika	35 döngü
Primer yapışması (anneling)	55 ^oC'de 1 dakika	
Sentez (uzama) aşaması	72 ^oC'de 4 dakika	
Son uzama	72 ^oC'de 10 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla, 7 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 2'lik agarozda, 2 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm'de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.5.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.5.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
PER-1 primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use, 50-1000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.5.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.6. PZR yöntemi ile *bla_IMP* gen Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix (Rv1273c)***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
IMP F primer		12,5 pmol×N
IMP R primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		2 µL×N

TV = 50 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 25 saniye	33 döngü
Primer yapışması (anneling)	35 °C'de 40 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 50 saniye	
Son uzama	72 °C'de 6 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla, 6 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 2'lik agarozda, 2 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm'de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir. Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan *blaIMP-1* geni bulunan *P. aeruginosa* izolatı, Ulusoy ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmada kullanılan tüm fenotipik testlerle MBL pozitif olarak bulunmuş olan izolatdır.

3.3.6.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.6.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
IMP-1 primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
Step Ladder, 50 bp 17 Fragments, 50–3000 bp (SIGMA-ALDRICH, Almanya)

3.3.6.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.7. PZR yöntemi ile *bla_SIM* gen Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix (Rv1273c)***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
SIM F primer		12,5 pmol×N
SIM R primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		2 µL×N

TV = 50 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 25 saniye	33 döngü
Primer yapışması (anneling)	50 °C'de 40 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 50 saniye	
Son uzama	72 °C'de 6 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla, 6 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 2 lik agarozda, 2 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm' de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.7.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.7.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
SIM primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use, 50-1000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.7.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.3.8. PZR yöntemi ile *bla_VIM* gen Taşıyıcılığının Araştırılması

PZR protokolü	***Master mix***	***N***
dH_2O		×N
Tampon		10X $(NH_4)_2SO_4$×N
dNTP		2,5 µM×N
$MgCl_2$		1,5 mM×N
VIM F primer		12,5 pmol×N
VIM R primer		12,5 pmol×N
Taq polimeraz		2,5 U×N
DNA		2 µL×N

TV = 50 µl×N

PZR programı

Başlangıç denatürasyonu	94 °C' de 5 dakika	
Denatürasyon aşaması	94 °C'de 25 saniye	33 döngü
Primer yapışması (anneling)	53 °C'de 40 saniye	
Sentez (uzama) aşaması	72 °C'de 50 saniye	
Son uzama	72 °C'de 6 dakika	

PZR ürününün agaroz jel elektroforezinde saptanması

Bu amaçla, 5 µl PZR ürünü, 2 µl yükleme solüsyonu ile süspanse edilerek, 0,5X TBE tampon ile hazırlanan % 0,7' lik agarozda, 1 saat 100 Volt elektrik akımına tabi tutulup jel elektroforezi yapıldıktan sonra, 312 nm'de UV transilluminatör ile değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir.

3.3.8.1. Sarf Malzemeleri

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril PZR tüpü 0,2 ml (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Otomatik pipetler (EPPENDORF, Almanya)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

3.3.8.2. Kimyasal Malzemeler

Taq DNA Polimeraz (FERMENTAS, Litvanya)
10X PZR Buffer (FERMENTAS, Litvanya)
10 mM $MgCl_2$ (FERMENTAS, Litvanya)
dNTP Karışımı (FERMENTAS, Litvanya)
VIM primerleri (THERMO, Almanya)
Moleküler grade agaroz (VIVANTIS, Malezya)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)
1X Loading Dye Solution (FERMENTAS, Litvanya)
GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use, 50-1000 bp (THERMO, Almanya)

3.3.8.3. Araçlar

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)
Vorteks (HVD, Avusturya)
Termal döngü cihazı (TECHNE, İngiltere)
Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)
Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)
Elektroforez tankı (SUNRISE, USA)
Elektroforez güç kaynağı (BIO-RAD, USA)
UV transillüminatör (VILBER -LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)
Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

3.4. PFGE Yönteminde Kullanılacak İzolatların Hazırlanması

3.4.1. Sarf Malzemeleri ve Kimyasal Malzemeler

Steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpleri (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril 15 ml'lik tüpler (ORANGE SCIENTIFIC, Belçika)
Steril filtreli pipet uçları 10 µl, 20 µl, 200 µl, 1000 µl (RATIOLAB, Almanya)
Lateks muayene eldiveni (DOLPHIN, Türkiye)

Kanlı Agar

Dehidrate besiyeri (HiMedia Laboratories, Hindistan), 40,0 g/L konsantrasyonda olacak şekilde distile su içinde ısıtılarak eritildi ve otoklavda 121°C' de 15 dakika sterilize edildi. 50-55°C'ye soğutulup, %5 oranında defibrine koyun kanı ilave edildi, karıştırılıp petri plaklarına döküldü.

Gliserollü buyyon

İzolatların stoklanması için % 4 gliserollü buyyon kullanıldı (400 ml gliserollü buyyon (Merck, Almanya) distile su ile 1 lt ye tamamlandı)

Proteinaz K (20mg/ml) (FERMENTAS, Litvanya)
*Apa*I (FERMENTAS, Litvanya)
Lambda PFGE marker (BIOLABS, İngiltere)
Etidyum bromür (APPLICHEM, Almanya)

TE Tamponu (pH=7,6)

10 mM Tris HCl (VIVANTIS, Malezya)
0.1 mM EDTA (APPLICHEM, Almanya)

% 20 SDS

40 ml distile su
8gr SDS (Sodyum dodesil sülfat) (GERBU, Almanya)
70°C' de karıştırıldı

SE:

0,45 gr NaCl (MERCK, Almanya)
0,903 gr EDTA (APPLICHEM, Almanya)
1000 ml distile su

Hücre lizis tamponu:

1 M Tris Base (VIVANTIS, Malezya)
0,5 M EDTA (APPLICHEM, Almanya)
%1 Sarcosyl-N (SIGMA-ALDRICH, Almanya)

1 M Tris:

24,2 gr Tris (VIVANTIS, Malezya)
200 ml distile su

TE (pH=8):

1 M Tris (VIVANTIS, Malezya)
0,5 M EDTA (APPLICHEM, Almanya)

10X TBE (pH 7-9):

1M Tris (VIVANTIS, Malezya)

Borik asit

EDTA (APPLICHEM, Almanya)

%1,3 düşük erime sıcaklığına sahip agaroz hazırlanması

0,13 mg ‘’low melt’’ agaroz (BIO BASIC, Kanada)

10 ml TE

Mikrodalga fırında eritildi

Üzerine 500 µl %20 SDS eklendi

% 1,3’lük pulsed-field elektroforez agaroz jelinin hazırlanması

1,43 gr ‘’pulsed field’’ agaroz (BIO-RAD, USA)

110 ml 0,5 TBE

Mikrodalgada eritildi

3.4.2. Araçlar

Vorteks (HVD, Avusturya)

Santrifüj (EPPENDORF, Almanya)

Etüv (HERAEUS, Almanya)

Otoklav (NÜVE, Türkiye)

Derin dondurucu (BOSCH, Almanya)

UV transillüminatör (VILBER-LOURMAT TFX-20.M (ETX-20 M), Fransa)

Kuru ısıtıcı blok (HVD, Avusturya)

Çalkalayıcı (HVD, Avusturya)

Mikrodalga fırın (VESTEL, Türkiye)

Hassas terazi (METTLER- TOLEDO, İsviçre)

Fotoğraf makinesi (CANON POWER SHOT G5, Kanada)

CHEF-DR II sistemi **(**Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA**)**

3.4.3. Yöntem

1.Otomatize sistemler ile tür düzeyinde tanımlanan ve -20ºC'de %4 gliserollü buyyonda saklanan bakteri izolatları, %5 koyun kanlı agar besiyerine ekildi ve 35ºC'de 20-24 saat aerobik koşullarda inkübe edildi.
2. Üreyen kolonilerden öze ile alınan 2-3 koloni 1,5 ml mikrosantrifüj tüplerinde 1 ml distile su içinde süspanse edildi.
3. Bu hücre süspansiyonu 5 000 X g'de 4°C' de 5 dakika santrifüj edildi.
4. Süpernatan atılarak pellet boyutu gözle değerlendirildi (Seifert ve ark 2005).
5. Üstüne 300 µl SE ve 25 µl proteinaz K (20mg/ml) eklendi, pipetajla karıştırıldı.

3.4.3.1. İzolatların Agaroza Gömülmesi

1. % 1,3'lük düşük erime sıcaklığına sahip agaroz hazırlandı.
2. Düşük erime sıcaklığına sahip agarozdan 700 µl pipet yardımıyla alınıp, bakteri süspansiyonu ile homojen şekilde karışması sağlandı.
3. Bu karışımdan 100 µl alınıp agoroz kalıbının kuyucuklarına hava kabarcığı olmamasına özen göstererek dağıtıldı .
4. Kalıplar +4°C'de 10 dakika bekletilerek agarın katılaşması sağlandı.

3.4.3.2. Agar İçerisindeki Hücrelerin Parçalanması

1. Hücre lizis tamponu hazırlanarak 15 ml'lik steril, kapaklı tüplere 5 ml dağıtıldı, içlerine 25 µl proteinaz K (20mg/ml) konuldu.
2. Kalıptan çıkarılan hücre-agaroz karışımı hücre lizis tamponu içerisine konuldu.
3. Tüpler su banyosuna yerleştirildi ve 54°C' de 2 saat tutuldu.

3.4.3.3. Agaroz Kalıpların Yıkanması

1. Hücre lizis tamponu döküldü, üzerine 3-5 ml steril saf su eklendi, 54°C'ye ayarlanmış çalkalamalı su banyosunda 15-20 dakika yıkandı.

2. Süre bitiminde su tamamen boşaltıldı ve ultra saf su ile yıkama işlemi bir kez daha tekrarlandı.
3. Su ile yıkama işlemi bittikten sonra üç kez de 3 ml TE (pH=8) tamponu kullanılarak 15-20 dakika süresince yıkandı.

3.4.3.4. DNA'nın Restriksiyon Enzimiyle Kesilmesi

1. Mikrosantrifüj tüplerinde, 90 µl distile su + 10 µl Tango buffer ile hazırlanan *Apa*I tamponu içine bir bistüri yardımıyla ¼ oranında kesilen agaroz kalıpları atıldı, 10 dk 30 °C'de kuru ısıtıcıda inkübe edildi.
2. Süre sonunda sıvı aspire edilerek her örnek için 56 µl distile su, 10 µl Tango buffer, 4 µl *Apa*I enzimi agaroz kalıpları içeren mikrosantrifüj tüplerine koyuldu.
3. Çalkalamalı su banyosunda 30 °C'de 2-3 saat inkübe edildi.

3.4.3.5. Elektroforez Jelinin Hazırlaması

1. % 1,3' lük ''pulsed-field certified'' agaroz kullanılarak jel hazırlandı.
2. Agaroz dökülecek kaset hazırlandı ve su terazisi ile tamamen düzgün olduğu kontrol edilmiş bir zemine yerleştirildi.
3. 15 dişli tarağın dişlerinin uç kısmına agaroz kalıpları yerleştirildi.
4. Agaroz kalıplarının etrafında kalan *Apa*I enzim karışımı kurutma kâğıdı veya havlu kullanılarak uzaklaştırıldı.
5. 5 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, tarak agaroz dökülecek kasete yerleştirildi.
6. 45-50°C sıcaklığında olan agaroz hava kabarcığı oluşmamasına dikkat edilerek kasete döküldü.
7. Katılaşması için oda sıcaklığında 10–20 dakika bekletildi
8. Tabla üzerindeki agaroz, içerisinde 1900 ml distile su, 100 ml 10x TBE tamponu bulunan PFGE tankına yerleştirildi.

3.4.3.6. Elektroforez Sistemi

Çalışmamızda **CHEF-DR II sistemi** kullanıldı.

Elektroforez Koşulları
• **Başlangıç vuruş süresi 5 sn** • **Bitiş vuruş süresi 20 sn** • **Vuruş açısı 120°** • **Akım 6V/cm²** • **Sıcaklık 14°C** • **Süre 24 saat**

3.4.4. Sonuçların Gözlenmesi ve Analizi

1. Eletroforez sonrasında jel, 20 µl etidyum bromür içeren 200 ml ultra saf su ile 20 dakika boyandı.
2. Boyanan jel 400 ml ultra saf su içerisinde 45 dakika 2-3 kere yıkanarak DNA' ya bağlanmamış boya uzaklaştırıldı.
3. UV Transillüminatör altında bantlarının fotoğrafı çekildi ve kaydedildi.
4. Bant profilleri Gene Directory (Syngene, İngiltere) programı kullanılarak analiz edildi. UPGMA (Unweighted pair group method with mathematical averaging) metodu ve Dice benzerlik katsayısı kullanılarak PFGE profillerinin dendrogramı oluşuruldu ve kümelenme analizi yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

SPS (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak ki-kare testi ile çoklu ilaç dirençli suşlarda sınıf 1 integronlar ve antibiyotik direnci arasındaki ilişki, integron ve PER-1 içeren suşların genotiplere dağılımı araştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. İzolatların Genel Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen örneklerin izole edildiği 160 hastanın, 104 tanesi erkek (% 65), 56 tanesi (% 35) kadındı. 56 kadın hastadan, 66 örnek (47 hastadan birer örnek, sekiz kadın hastadan ikişer, bir kadın hastadan üç örnek), 104 erkek hastadan, 135 örnek (81 hastadan birer örnek, 17 hastadan ikişer, beş erkek hastadan üçer, bir erkek hastadan beş örnek) toplandı. İzolatlar trakeal aspirat (% 35,3), kan (%.27,3) ve abse (% 18,4) örneklerinden elde edildi (Tablo 4.1). Çalışmaya alınan *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4.2.'de görülmektedir.

201 örneğin, 128 tanesi *A. baumannii*, 73 tanesi *A. baumannii - A. calcoaceticus* kompleks olarak tanımlandı.

Tablo 4.1:*Acinetobacter* kökenlerinin izole edildikleri klinik örnekler ve görülme oranları.

İZOLASYON YERİ	ÖRNEK SAYISI	%
Trakeal aspirat kültürü	71	35,3
Kan kültürü	55	27,3
Abse	37	18,4
İdrar kültürü	10	5,4
BOS	9	4,4
Kateter kültürü	7	3,4
Balgam	3	1,4
Diğer materyaller *	9	4,4
Toplam	201	100

*Dren, doku, periton kültürü, bronkoalveoler lavaj

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
1	53	25.09.2010	E	Gnc	Abse	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	<20 S	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
2	156	29.09.2011	E	Gnc	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
3	28	11.06.2010	E	Rea	Kan	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	4 R	40 S	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	32 R	<0,5 S		*	*							
4	118	23.05.2011	E	Nrş	Dren	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	<1 S	>4 R	<1 S	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*							
5	113	20.05.2011	E	Nrş	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
6	150	20.09.2011	E	Kard	İdrar	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
7	133	12.07.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
7	139	22.07.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
8	91	15.03.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
9	148	16.09.2011	E	Rea	BAL	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
9	171	07.09.2011	E	Nrş	Kan	A.baum	8 S	>2 R	4 S	8/4 S	>4/76 R	>16 R	2 S	1 S	>4 R	1 S	>64/4 R	>32/8 R	8 S	<1 S			*			*				
10	134	20.07.2011	E	Gnc	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	16 IM	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
11	151	03.11.2011	E	Trans	Dren	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
12	84	08.02.2011	E	Acil	Trak	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
13	117	24.05.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	16/8 IM	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5-8 S	16 IM	<1 S	*		*		*	*				
14	158	12.10.2011	E	Acil	Trak	A.baum-cal	<8 S	>2 R	4 S	16/8 IM	1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*							
15	33	30.06.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
16	104	07.06.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	1 S	*		*			*				
17	193	09.11.2011	K	Rea	Katet	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
18	43	01.08.2010	K	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
19	42	30.07.2010	K	Gnc	Abse	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	32 IM	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
20	119	26.05.2011	K	Nrş	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
21	184	27.10.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
21	185	28.10.2011	E	Rea	Prt	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
22	135	08.07.2011	K	Nrş	BOS	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	4 S	>4 R	8 IM	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S			*			*				
23	49	10.09.2010	K	Nör	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
24	154	26.10.2011	E	Nrş	Trak	A.baum	<16 S	>2 R	>8 R	16/8 IM	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
25	92	15.03.2011	K	Rea	Trak	A:baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*	*		*				
25	87	16.02.2011	K	Rea	Trak	A.baum-cal	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
26	36	06.07.2010	K	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
27	138	25.07.2011	E	Acil	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
28	122	26.05.2011	K	Nrş	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*							
29	70	17.01.2011	E	Nef	Balg	A.baum	<8 S	<0,12	<2 S	<4/2 S	<1/19 S	2 S	<2 S	<1 S	<1 S	<1 S	<4/4 S	<0,5/8 S	<1 S	<1 S	*		*							
30	101	14.04.2011	K	Üroloji	İdrar	A.baum-cal	<8 S	<0,5 S	>8 R	<4/2 S	>4/76 R	2 S	<2 S	<1 S	<1 S	>8 R	<4/4 S	<0,5-8 S	<1 S	<1 S	*		*							
31	157	03.09.2011	K	Nrş	BOS	A.baum	<8 S	>2 R	4 S	8/4 S	>4/76 R	>16 R	<2 S	<1 S	>4 R	<1 S	>64/4 R	>32/8 R	8 S	<1 S	*		*		*	*				
31	109	23.04.2011	K	Nrş	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	4 S	4 IM	8 IM	64/4 IM	>32/8 R	>16 R	<1 S			*			*				
32	67	09.01.2011	K	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
33	179	01.12.2011	K	FTR	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
34	186	06.12.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
35	80	07.02.2011	E	Ortop	Abse	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
36	106	18.04.2011	K	Gnc	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	16/8 IM	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5/8 S	16 IM	<1 S	*		*		*					
37	96	12.04.2011	K	Rea	Trak	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
38	35	05.07.2010	K	Rea	Trak	A.baum	8 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	2 S	*		*		*					
39	32	01.06.2010	K	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
40	170	25.10.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
40	178	01.11.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
41	45	04.08.2010	K	Rea	Trak	A.baum	4 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	1 S	*		*		*	*				
42	103	14.04.2011	E	Nrş	BOS	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	8 S	4 R			*	*		*				
42	108	14.04.2011	E	Acil	BOS	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	8 S	4 R			*	*		*				
43	46	08.08.2010	K	Acil	Kan	A.baum	32 IM	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*	*		*				
44	48	11.08.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	40 S	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
45	141	14.08.2011	K	Nrş	İdrar	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
46	18	26.05.2010	K	Rea	Trak	A.baum	32 IM	>4 R	>16 R	16 IM	>320 R	16 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*							
47	107	18.04.2011	K	Nrş	BOS	A.baum-cal	>32 R	>2 R	<2 S	<4/2 S	<1/19 S	16 IM	8 IM	<1 S	>4 R	<1 S	32/4 IM	<0,5/8 S	4 S	<1 S			*							
47	110	23.04.2011	K	Nrş	BOS	A.baum	>32 R	>2 R	<2 S	<4/2 S	<1/19 S	16 IM	>8 R	<1 S	>4 R	<1 S	64/4 IM	<0,5/8 S	8 S	<1 S			*			*				
47	126	17.04.2011	K	Nrş	BOS	A.baum	>32 R	>2 R	4 S	<4/2 S	2/38 S	16 IM	8 IM	<1 S	>4 R	2 S	64/4 IM	>32/8 R	8 S	<1 S			*							
48	55	12.10.2010	E	Acil	Trak	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	4 IM	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
49	174	03.11.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	32 IM	>2 R	4 S	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	4 IM	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*					
50	13	18.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
51	160	12.10.2011	K	Acil	Abse	A.baum	>32 R	0,5 S	>8 R	16/8 IM	>4/76 R	8 S	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*			*				
52	136	25.07.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*			*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
53	82	08.02.2011	E	Rea	Trak	A:baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
54	83	08.02.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
55	41	27.07.2010	K	Nör	Kan	A.baum	32 IM	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
56	114	22.05.2011	E	Nör	Trak	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
57	65	04.01.2011	E	Üroloji	İdrar	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
58	129	27.06.2011	K	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	>4 R	*		*			*				
59	182	01.11.2011	K	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
60	74	27.01.2011	E	Rea	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
61	168	22.10.2011	E	Acil	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	>4 R	*		*			*				
61	177	27.10.2011	E	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
62	31	26.06.2010	E	Rea	Doku	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
63	149	16.09.2011	E	Rea	BAL	A.baum-cal	<8 S	>2 R	4 S	>16/8 R	<1/19 S	16 IM	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
63	146	15.09.2011	E	Rea	Kan	A.baum	<8 S	>2 R	8 IM	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	8 S	<1 S	*		*							
64	75	29.01.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	16/8 IM	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5/8 S	>16 R	<1 S	*		*							
64	78	01.02.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
64	79	03.02.2011	E	Rea	Katet	A:baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
65	93	15.03.2011	E	Rea	Trak	A:baum-cal	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
66	16	21.05.2010	E	Nrş	Abse	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	4 S	>16 R	4 IM	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
67	102	12.04.2011	E	Acil	Abse	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
68	15	21.05.2010	E	Rea	BOS	A.baum	>64 R	>4 R	8 IM	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
68	12	18.05.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	4 S	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
69	198	15.11.2011	E	Trans	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
70	86	10.02.2011	E	Derma	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
71	140	26.07.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
72	175	26.10.2011	E	Gastro	İdrar	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
73	111	26.04.2011	E	Postop	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
74	2	25.04.2010	K	Acil	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
75	54	13.10.2010	E	Rea	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	40 S	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
76	14	17.05.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	16 IM	>320 R	16 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*							
77	155	04.10.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
78	144	15.05.2011	E	Nrş	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	<2 S	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	<1 S	2 S	<1 S	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*		*	*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
79	21	25.05.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
80	89	16.02.2011	E	Gnc	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	<1 S	>4 R	<1 S	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*		*					
81	90	15.03.2011	E	Rea	Trak	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
82	44	02.08.2010	E	Gnc	İdrar	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
82	25	01.06.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	4 S	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
82	17	27.05.2010	E	Rea	Trak	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
83	116	24.05.2011	E	Rea	Trak	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S		*	*		*	*				
84	34	02.07.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	8 IM	16 IM	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*							
85	192	23.11.2011	E	Acil	Abse	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	<1 S	>4 R	<1 S	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*							
86	81	05.02.2011	K	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	16/8 IM	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5/8 S	>16 R	<1 S	*		*							
86	76	29.01.2011	K	Rea	Kan	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
87	200	15.11.2011	K	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*							
88	120	25.05.2011	K	Nrş	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	<2 S	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	<1 S	>4 R	2 S	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	2 S			*		*					
89	5	01.05.2010	E	Gnc	Abse	A.baum	>64 R	>4 R	8 IM	16 IM	>320 R	32 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*							
90	6	06.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
91	121	26.05.2011	E	Nrş	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	8 IM	>8 R	4 IM	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
91	127	03.06.2011	E	Nrş	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	16/8 IM	<1/19 S	16 IM	8 IM	>8 R	2 S	>8 R	>64/4 R	<0,5-8 S	>16 R	<1 S	*		*							
92	94	17.03.2011	E	Acil	Trak	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
93	147	16.09.2011	E	Nrş	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
94	11	14.05.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	32 IM	>64 R	<0,5 S	*		*							
95	38	17.07.2010	E	Nrş	İdrar	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	2 S	*		*			*				
96	173	23.10.2011	E	Acil	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
96	164	22.10.2011	E	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
97	143	01.11.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
97	132	03.11.2011	E	Rea	Katet	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
98	60	23.12.2010	E	Gnc	Dren	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*	*		*				
99	23	28.05.2010	E	Nrş	Balg	A.baum	>64 R	>4 R	4 S	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
99	22	29.05.2010	E	Nrş	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
100	29	13.06.2010	E	Rea	Abse	A.baum	32 IM	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
101	176	25.10.2011	K	Acil	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
102	8	09.05.2010	K	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
103	58	18.12.2010	K	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	8 IM	>64/4 R	>32/8 R	8 S	<1 S	*		*							
104	88	16.02.2011	K	Rea	Trak	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
105	153	04.07.2011	K	Üroloji	İdrar	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
106	145	20.09.2011	K	Üroloji	İdrar	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*					
107	61	27.12.2010	E	Rea	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
107	66	04.01.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
107	72	19.01.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
108	62	29.12.2010	E	Rea	Kan	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
108	64	29.12.2010	E	Rea	Kan	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
108	59	21.12.2010	E	Rea	Trak	A.baum-cal	<8 S	<1 S	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
109	69	15.01.2011	E	Gnc	Kan	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
110	123	01.06.2011	K	Nör	Trak	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
111	166	24.10.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
112	115	22.05.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*			*				
112	125	01.06.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	>4 R	*		*			*				
113	4	30.04.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
113	7	05.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
114	47	10.08.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
115	19	26.05.2010	E	Rea	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	8 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
116	50	10.09.2010	E	Rea	Abse	A.baum	32 IM	>4 R	>16 R	16 IM	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
117	56	12.10.2010	K	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	16 IM	<20 S	>64 R	2 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
118	152	04.10.2011	K	Gnc	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
119	3	28.04.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*	*						
120	52	25.09.2010	K	Rea	Kan	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	2 S	*		*		*					
121	181	01.11.2011	K	Nrş	Abse	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	16/8 IM	2/38 S	>16 R	>8 R	8 IM	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
122	77	30.01.2011	K	Nör	Kan	A.baum	<8 S	0,25 S	4 S	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	<1 S	<1 S	<1 S	64/4 IM	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*					
123	196	07.11.2011	E	Rea	Katet	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	194	20.11.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	201	12.11.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	199	15.11.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
125	169	20.10.2011	E	Rea	Balg	A.baum	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
126	100	12.04.2011	E	Gnc	Dren	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
127	142	16.08.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5/8 S	>16 R	<1 S	*		*			*				
128	95	10.04.2011	E	Nrş	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	4 S	8/4 S	<1/19 S	>16 R	8 IM	<1 S	>4 R	<1 S	64/4 IM	<0,5/8 S	8 S	<1 S	*		*		*					
129	99	10.04.2011	E	Postop	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
129	105	16.04.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
130	97	12.04.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
131	98	12.04.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	4 S	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
132	188	06.12.2011	K	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
132	191	25.11.2011	K	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
133	27	08.06.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
134	197	08.11.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
135	128	05.06.2011	K	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
135	112	05.05.2011	K	Rea	Katet	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
136	9	13.05.2010	E	Rea	BOS	A.baum	32 IM	>4 R	8 IM	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
137	68	16.01.2011	K	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	<2 S	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
137	71	18.01.2011	K	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
138	130	29.06.2011	K	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	>4 R	*		*			*				
139	85	10.02.2011	E	Gnc	Abse	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
140	190	17.11.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
141	10	10.05.2010	K	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
142	37	14.07.2010	E	Acil	Trak	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
143	195	10.11.2011	E	Rea	Katet	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
144	30	16.06.2010	K	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
145	51	26.09.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	8 S	>320 R	16 IM	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	16 S	32 R	<0,5 S	*		*							
146	63	30.12.2010	E	Derma	Kan	A.baum-cal	<8 S	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
147	183	27.10.2011	K	Acil	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
148	39	17.07.2010	E	Acil	Kan	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
149	167	23.10.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
149	172	14.10.2011	E	Postop	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	>4 R	*		*			*				
149	163	16.10.2011	E	Postop	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
149	162	19.10.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				

Tablo 4.2. *Acinetobacter* kökenlerinin klinik özellikleri, direnç genleri ve antibiyotik duyarlılıkları (devam)

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
149	165	23.10.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
150	131	05.07.2011	E	Göğ Cı	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
151	124	28.05.2011	E	Rea	Katet	A.baum	>32 R	<0,5 S	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
152	161	25.10.2011	E	Trans	Dren	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
153	187	06.12.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
154	40	27.07.2010	E	Üroloji	Abse	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
155	73	27.01.2011	K	Nef	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
155	57	15.12.2010	K	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	16/8 IM	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S			*	*		*				
156	180	01.11.2011	K	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
157	159	12.10.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
158	1	20.04.2010	K	Rea	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
159	189	30.11.2011	K	Rea	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
160	24	28.05.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
160	20	26.05.2010	E	Rea	Trak	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	8 IM	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							

A.baumannii izolatlarının en sık izole edildiği servisler % 53,7 (108/201) oranı ile reanimasyon ve % 14,4 (29/101) ile acil servis iken; nöroşirürji ve genel cerrahi kliniklerinden sırasıyla %12,4 (25/201) ve %6,7 (13/201) oranında izole edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Örneklerin gönderildiği klinik servisler ve gönderilen örnek sayıları

SERVİS	ÖRNEK SAYISI	YÜZDE
Reanimasyon	108	53,7
Acil	29	14,4
Nöroşirürji	25	12,4
Genel Cerrahi	13	6,7
Nöroloji	5	2,4
Üroloji	5	2,4
Postop	4	2
Transplantasyon	3	1,5
Nefroloji	2	1
Dermatoloji	2	1
FTR	1	0,5
Gastroent.	1	0,5
Göğüs Cer.	1	0,5
Kardiyoloji	1	0,5
Ortopedi	1	0,5
TOPLAM	**201**	**100**

Reanimasyon ve acil servislerde trakeal aspirat örnekleri fazla iken, nöroşirürji servisinden kan, abse ve BOS kültürleri, genel cerrahi servislerinden kan ve abse kültürleri sıklıkla gönderilmiştir (Tablo 4.4).

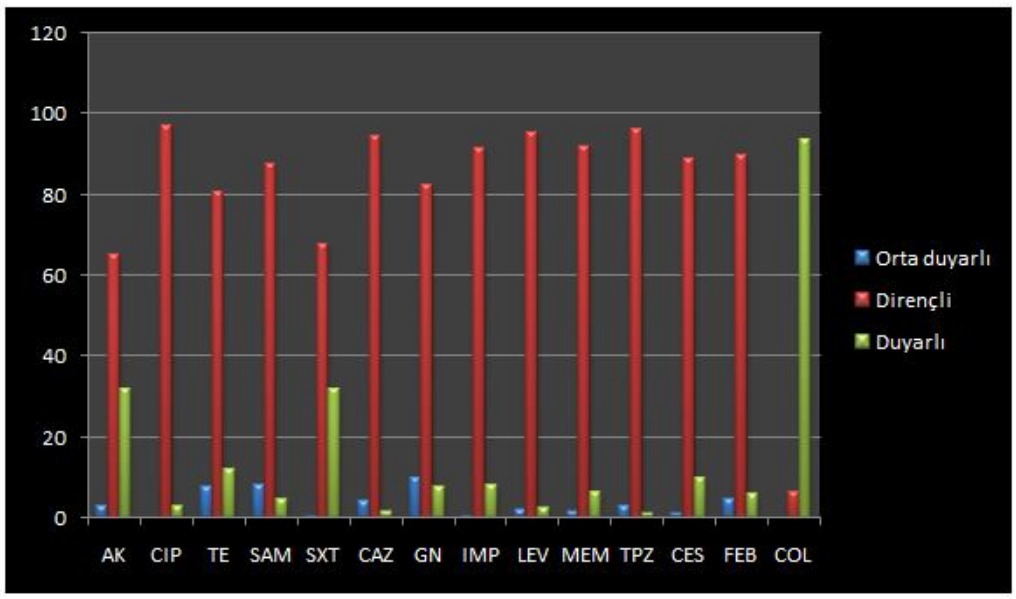
Tablo 4.4. Klinik örneklerin servislere göre dağılımı

	Trakeal aspirat	Kan kültürü	Abse	İdrar	BOS	Kateter	Balgam	Diğer*
Reanimasyon	43	36	14	1	2	7	1	4
Acil	19	4	5	0	1	0	0	0
Nöroşirürji	1	7	7	2	6	0	1	1 dren
Genel Cerrahi	1	3	6	1	0	0	0	2 dren
Nöroloji	3	2	0	0	0	0	0	0
Postop	2	2	0	0	0	0	0	0
Üroloji	0	0	1	4	0	0	0	0
Nefroloji	0	0	1	0	0	0	1	0
Dermatoloji	0	1	1	0	0	0	0	0
FTR	0	0	1	0	0	0	0	0
Gastroent.	0	0	0	1	0	0	0	0
Göğüs Cer.	1	0	0	0	0	0	0	0
Kardiyoloji	0	0	0	1	0	0	0	0
Ortopedi	0	0	1	0	0	0	0	0
Transplantasyon	1	0	0	0	0	0	0	2 dren
TOPLAM	**71**	**55**	**37**	**10**	**9**	**7**	**3**	**9**

*Dren, doku, periton kültürü, bronkoalveoler lavaj v.b

4.2. *Acinetobacter* Kökenlerinin Antibiyotik Duyarlılıkları

Acinetobacter kökenlerinin duyarlılık paternlerini belirlemek amacıyla 14 antibiyotik kullanıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık oranları AK:Amikasin,

CIP:Siprofloksasin,TE:Tetrasiklin,SAM:Sulbaktam/Ampisilin,SXT:Trimetoprim/ Sülfametoksazol,CAZ:Seftazidim,GN:Gentamisin,IMP:İmipenem,LEV:Levofloksasi n,MEM:Meropenem,TPZ:Piperasilin/tazobaktam,CES:Sefaperazon/Sulbaktam,FEP: Sefepim, COL: Kolistin

Test edilen tüm izolatlar için en etkili antimikrobiyal ajan %93,5 duyarlılık oranı ile kolistin olarak tespit edilmiştir. İkinci sırada ise %32 duyarlılık oranı ile amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol yer almıştır. Tetrasiklin için %12, sefaperazon/sulbaktam için %10, imipenem için %8, gentamisin için %7,5, meropenem için %6,5, sefepim için %6, ampisilin-sulbaktam için %4,5 siprofloksasin için %3, levofloksasin için %2,5, seftazidim için %1,5, tazobaktam-piperasilin için %1 şeklinde duyarlılık oranları tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotiklere karşı duyarlı, orta duyarlı ve dirençli izolat sayıları.

	DUYARLI		ORTA DUYARLI		DİRENÇLİ	
	İzolat sayısı	Yüzde	İzolat sayısı	Yüzde	İzolat sayısı	Yüzde
AK	63	32	7	3	131	65
CIP	6	3	0	0	195	97
TE	24	12	15	7,5	162	80,5
SAM	9	4,5	16	8	176	87,5
SXT	64	32	1	0,5	136	67,5
CAZ	3	1,5	8	4	190	94,5
GN	15	7,5	20	10	166	82,5
IMP	16	8	1	0,5	184	91,5
LEV	5	2,5	4	2	192	95,5
MEM	13	6,5	3	1,5	185	92
TPZ	2	1	6	3	193	96
CES	20	10	2	1	179	89
FEB	12	6	9	4,5	180	89,5
COL	189	94	0	0	12	6

AK:Amikasin, CIP: Siprofloksasin, TE: Tetrasiklin, SAM: Sulbaktam/Ampisilin, SXT: Trimetoprim/Sülfametoksazol, CAZ: Seftazidim, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem,LEV:Levofloksasin,MEM:Meropenem,TPZ:Piperasilin/tazobaktam,CES: Sefaperazon/Sulbaktam, FEP: Sefepim, COL: Kolistin

4.3. Direnç Genleri

İzolatların *bla*-OXA genlerine bakıldığında (Resim 4.1) bütün izolatların OXA-51 geni taşıdığı görülmüştür. Örneklerden 184 tanesi (%91,5) OXA-23, 7 tanesi (%3,5) OXA-58, 2 tanesi (%1) OXA-24 geni taşımaktadır. 112 örnek (%55,7) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içermektedir (Resim 4.2.). 42 örnek (% 21) PER-1 pozitif olarak bulunmuştur (Resim 4.3.). Örneklerin hiçbirinde bla-IMP (Resim 4.4.), bla-VIM, bla-SIM, bla-NDM genleri saptanamamıştır. Direnç genlerinin dağılımı tablo 4.6 ve 4.7' de görülmektedir.

Tek başına OXA-51 içeren (diğer OXA genlerini içermeyen) 12 izolat vardır. Bu izolatların hiçbiri fenotipik olarak imipenem veya meropenem dirençli değildir. İmipenem ve meropenem dirençli bütün izolatlara bakıldığında OXA-51'in yanında mutlaka oksasilinazları kodlayan diğer genlerden bir veya birkaçının olduğu görülmüştür.

OXA-51 ile beraber OXA-23 içeren (diğer OXA genlerini içermeyen) beş izolat imipenem, dört izolat meropenem duyarlı; birer izolat da imipenem ve meropenem orta duyarlıdır. OXA-51 ile beraber OXA-24 içeren (diğer OXA genlerini içermeyen) iki izolat saptanmıştır. Bu iki izolat imipenem ve meropenem dirençlidir OXA-51 ile beraber OXA-58 içeren yedi izolatın üç tanesi OXA-23 de içermektedir. Bu yedi izolat imipenem ve meropenem dirençli olarak saptanmıştır.

2010 yılında tüm izolatlar OXA-51, 61 izolat OXA-23, dört izolat OXA-58, bir izolat OXA-24 pozitif bulunmuştur. 2011 yılında tüm izolatlar OXA-51, 123 izolat OXA-23, üç izolat OXA-58, bir izolat OXA-24 pozitif bulunmuştur.

İzolatların integron içeriklerine bakıldığında (Resim 4.2) 112 izolatın (% 55,7) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içerdikleri saptanmıştır. Araya giren gen kasetlerinin boyutlarının 100-3000 bç arasında değiştiği izlenmiştir. Çoklu ilaç dirençli suşlarda integron taşıyıcılığı ve antibiyotik direnci arasındaki ilişkinin

istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ki-kare testi ile bakılmıştır (tablo 4.8.), tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, meropenem, sefaperazon-sulbaktam, sefepim anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızdaki tüm imipenem (n=184) ve meropenem dirençli (n=185) izolatlar OXA-51 ile beraber ve diğer OXA genlerinden bir veya birkaçına sahiptir. İmipenem dirençli izolatların 105, meropenem dirençli izolatların 106 tanesinin gen kasetleri ile beraber integron içerdiği saptanmıştır.

İzolatların PER-1 gen içeriklerine bakıldığında (Resim 4.3) 201 örneğin % 21'inde PER-1 pozitif olarak saptanmıştır. Bu izolatlarda, yüksek düzeyde gentamisin ve düşük düzeyde amikasin direnci ile birlikte orta-yüksek düzeyde imipenem ve meropenem direnci saptanmıştır.

Tablo 4.6. Direnç genleri ve görülme sıklığı

Direnç geni	Pozitif (%)	Negatif (%)
OXA-23	184 (91,5)	17 (8,5)
OXA-24	2 (1)	199 (99)
OXA-51	201 (100)	0 (0)
OXA-58	7 (3,5)	194 (96,5)
PER-1	42 (21)	159 (79)
Sınıf 1 integron	112 (55,7)	89 (44,3)
IMP	0 (0)	0 (0)
VIM	0 (0)	0 (0)
SIM	0 (0)	0 (0)
NDM-1	0 (0)	0 (0)

Tablo 4.7. Direnç genleri içeren izolat sayıları ve antibiyotik duyarlılıkları

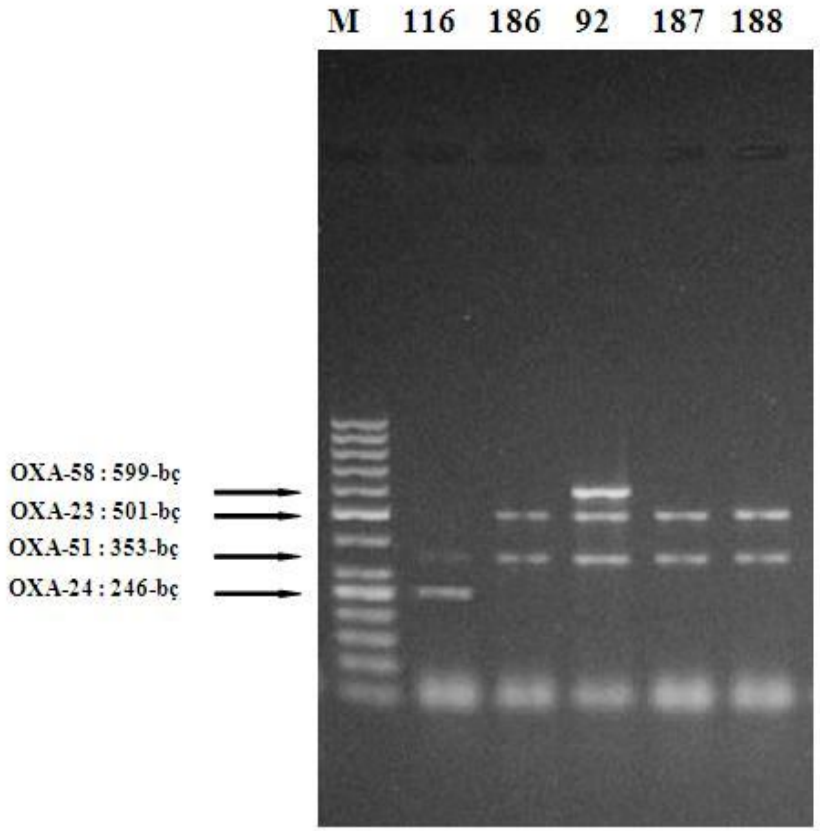
	AK			CIP			TE			SAM			SXT			CAZ			GN		
	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R
OXA-23	59	7	118	6	0	178	15	14	155	5	15	164	55	1	128	3	5	176	14	18	152
OXA-24	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	1	0	0	2	0	0	2
OXA-51	63	7	131	6	0	195	24	15	162	9	16	176	64	1	136	3	8	190	15	20	166
OXA-58	0	1	6	0	0	7	0	1	6	0	1	6	1	0	6	0	0	7	0	0	7
SINIF 1 İNTEGRON	37	2	73	2	0	110	5	6	101	3	7	102	28	1	83	1	3	109	8	7	97
PER-1	23	2	17	1	0	41	7	3	32	1	2	39	9	0	33	0	0	42	2	5	35

	IMP			LEV			MEM			TPZ			CES			FEB			COL		
	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R	S	IM	R
OXA-23	5	1	178	4	3	177	4	1	179	2	2	180	17	2	165	6	8	170	174	0	10
OXA-24	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	1	0	0	2	2	0	0
OXA-51	16	1	184	5	4	192	13	3	185	2	6	193	20	2	179	12	9	180	189	0	12
OXA-58	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	0	7	2	1	4	5	0	2
SINIF 1 İNTEGRON	6	1	105	1	1	110	4	2	106	0	2	110	6	0	106	5	5	102	104	0	8
PER-1	6	0	36	2	1	39	6	0	36	2	0	40	4	1	37	2	2	38	42	0	0

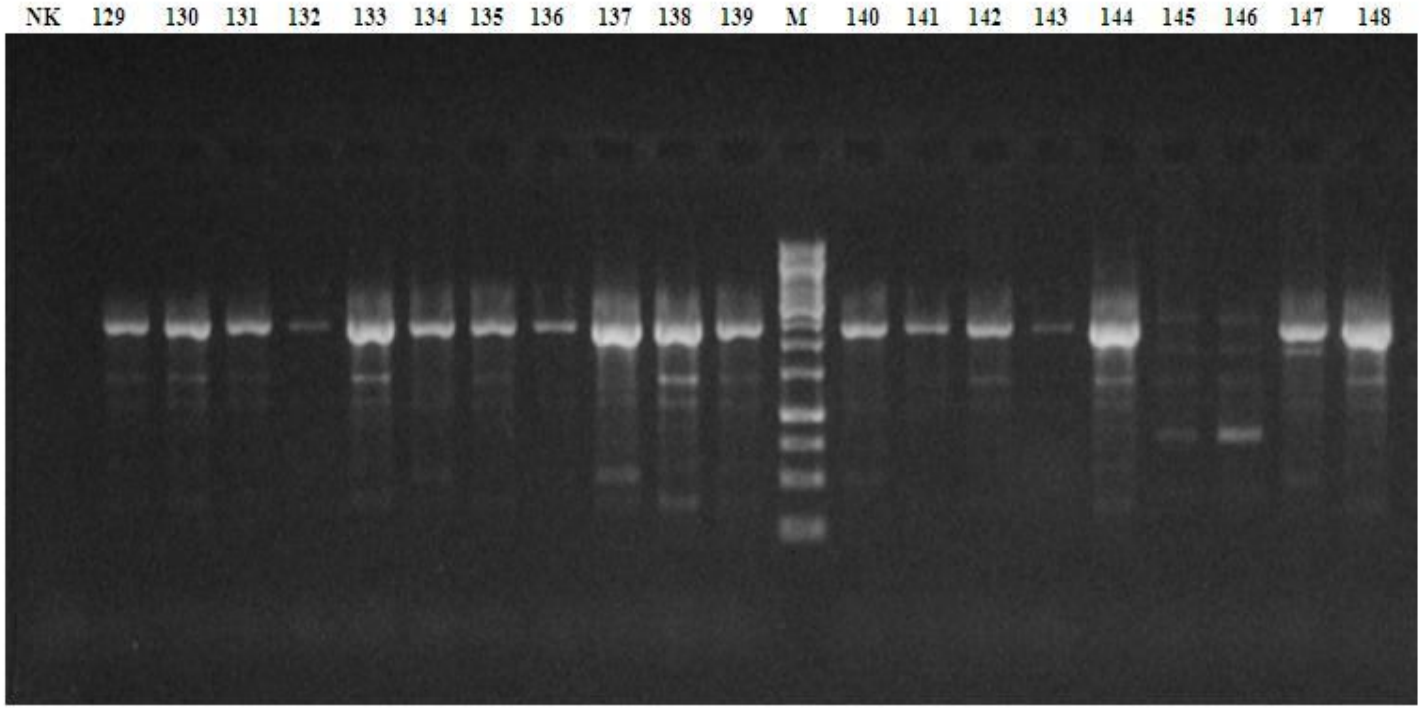
Tablo 4.8. Çoklu ilaç dirençli suşlarda sınıf 1 integronlar ve antibiyotik direnci arasındaki ilişki

	Dirençli izolat sayısı (%)	Sınıf 1 integron pozitif izolat sayısı	İstatistiksel ilişki
AK	131 (65)	72	p = 0.394
CIP	195 (97)	106	p = 0,418
TE	162 (80,5)	62	**p < 0,001**
SAM	176 (87,5)	102	p = 0,116
SXT	136 (67,5)	81	**p = 0,028**
CAZ	190 (94,5)	105	p = 0,188
GN	166 (82,5)	94	p = 0,159
IMP	184 (91,5)	79	**p = 0,004**
LEV	192 (95,5)	86	p = 0,151
MEM	185 (92)	105	**p = 0.003**
TPZ	193 (96)	107	p = 0.053
CES	179 (89)	103	**p = 0,007**
FEB	180 (89,5)	101	**p = 0,029**
COL	12 (6)	8	p = 0,354

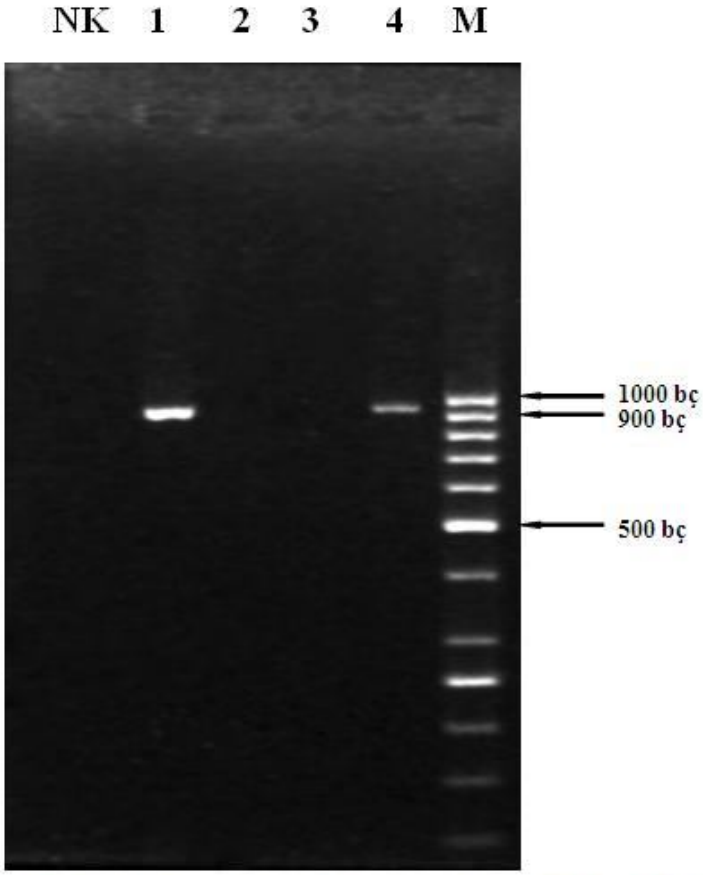
*İstatistiksel anlamlı değerler koyu renkli yazılmıştır



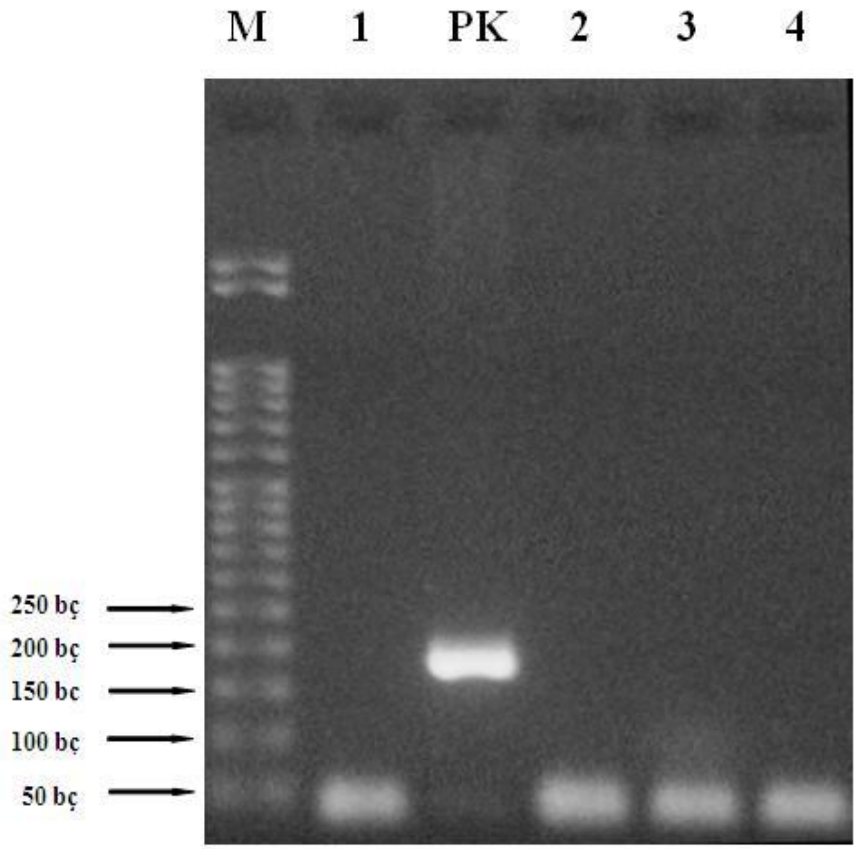
Resim 4.1.OXA-karbapenemaz kodlayan genlerin multipleks PZR ile saptanması. 1. Sıra OXA-51, OXA-24; 2, 4 ve 5. sıra OXA-23 ve OXA-51; 3. Sıra OXA-58, OXA-23 ve OXA-51 pozitif örnekler [M: Moleküler büyüklük belirteci, 50 bç DNA Ladder (THERMO, Almanya)]



Resim 4.2.*A. baumannii* suşlarının CS bölgesine özgül primerler ile yapılan amplifikasyonları sonrasında izlenen farklı bant görünümleri. (NK: Negatif kontrol, M: Moleküler büyüklük belirteci, 1 kb 250-10,000 bç (THERMO, Almanya))



Resim 4.3. *bla*_PER-1 geninin PZR ile çoğaltılması. 1. ve 4. sıra *bla_PER-1* geni içeren suşlar [NK: Negatif kontrol, M: Moleküler büyüklük belirteci, 50 bç DNA Ladder (THERMO, Almanya)]



Resim 4.4. PZR analizi ile *bla*_IMP geni [M: Moleküler büyüklük belirteci 50 bç , 50–3000 bç (SIGMA-ALDRICH, Almanya), PK: Pozitif kontrol (*P. aeruginosa)]*

4.4. Moleküler Tiplendirme

4.4.1. PFGE Bantlarının Filogenetik Analizi

Elektroforez jel görüntüsünde her bir izolata ait bant profili Gene Directory (Syngene, İngiltere) programı kullanılarak analiz edildi. UPGMA (Unweighted pair group method with mathematical averaging) metodu ve Dice benzerlik (Dice similarity coefficient) katsayısı kullanılarak PFGE profillerinin dendrogramı oluşturuldu ve kümelenme analizi yapıldı. Değerlendirmede tolerans % 1 olarak alınmıştır. Bu istatiksel analizde % 90-100 uyum gösteren izolatlar aynı; % 80-90 arası uyum gösterenler yakın ilişkili; % 70-80 arası uyum gösterenler muhtemel ilişkili olarak değerlendirilmiştir. % 70'in altı ise ilişkisiz kabul edilmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, izolatların dört genotip altında (A-D) kümelendiği saptanmıştır. İzolatların %14,4'ü (n=29) genotip A, %11,4' i (n=23) genotip B, %8,9'unu (n=18) genotip C, %3,4'ü (n=7) genotip D olarak kümelenme göstermiştir. Dört gruba ait izolatların birbirleriyle olan benzerliği %70'in altında bulunmuştur. İzolatlar içerisinde baskın izolat grubuna rastlanmamıştır. Bu yüzden salgın izolatı olarak değerlendirilmemişlerdir. Dört genotipe ait bant profilleri ve dendogramı resim 4.5 ve resim 4.6.'da gösterilmektedir.

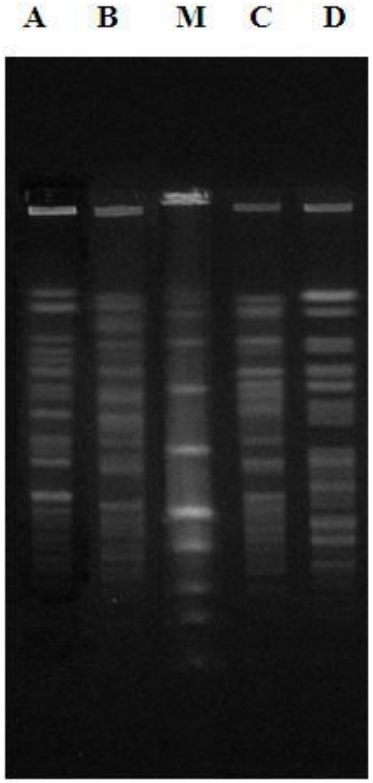
20 izolat genotip A ile 1-3 (A1), altı izolat 4-6 bant farklıdır (A2). 21 izolat genotip B ile 1-3 (B1), dört izolat 4-6 bant farklıdır (B2). Dört izolat genotip C ile 1-3 (C1), 3 izolat 4-6 bant farklıdır (C2). Dört izolat genotip D ile 1-3 (D1) bant farklıdır. 25 izolat hiçbir grup ile identik bant içermemektedir. 37 izolat ise kendi aralarında beş ve daha az izolat içerecek şekilde gruplanmıştır.

PFGE paternleri ile izolatların direnç genlerini taşıma özellikleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sırasıyla genotip A, A1, C1, beşden daha az izolat içerecek şekilde toplanmış olan grup ve identik banta sahip olmayan 25 izolat hariç diğer genotiplere dahil olan izolatların tamamı OXA-23 içermektedir. Genotip A'da bu oran %93' (n=27), A1'de % 80 (n=16), C1'de % 75 (n=3), beş ve daha az örnek içeren grupta

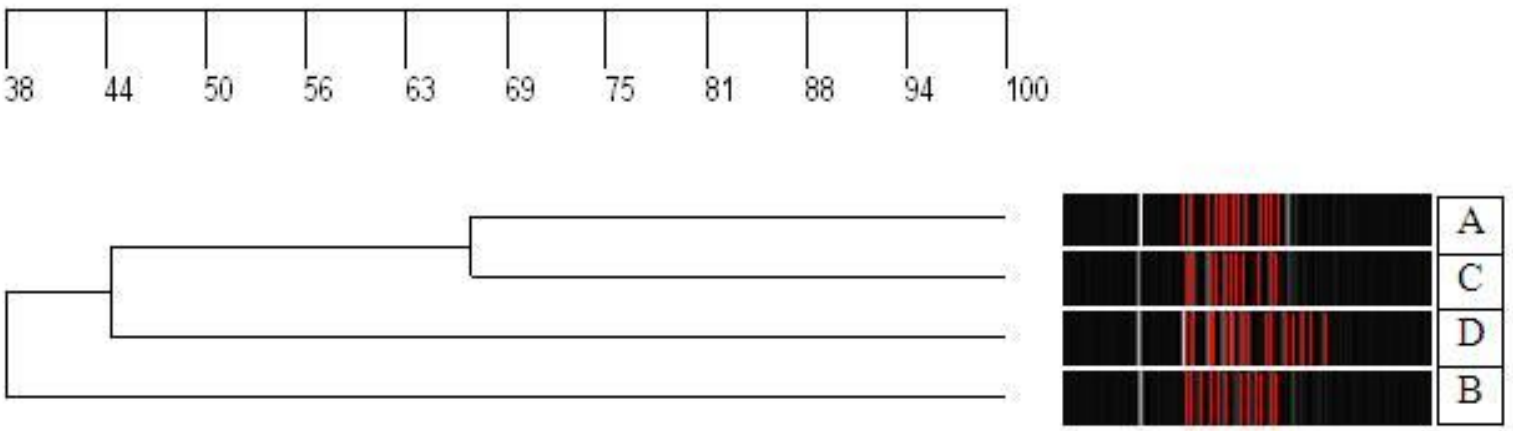
%86 (n=32) ve identik banta sahip olmayan grupta %20 (n=20) oranında OXA-23 geni içerdiği görülmüştür. OXA-24, identik banta sahip olmayan grupta iki izolatta bulunmaktadır. OXA-58 A1'de iki, B1'de iki, beş ve daha az örnek içeren grupta üç izolatda bulunmaktadır.

Sınıf 1 integron paternleri ile PFGE paternleri arasındaki ilişkiye bakıldığında genotip A'da 15, genotip B'de 19, genotip C'de dokuz, genotip D'de üç, beş ve daha az örnek içeren grupta 19, identik banta sahip olmayan grupda 10 izolatda integron gen kasetleri saptanmıştır. A1'de 15, A2'de dört, B1'de yedi, B2'de üç, C1'de üç, C2'de iki, D1'de üç izolatda integron gen kasetleri saptanmıştır. Sınıf 1 integron içeren izolatların genotiplere dağılımına ki-kare testi ile bakılmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,068).

PER-1 içeren izolat sayısı genotip A ve B'de iki, genotip C'de 13' dür. Genotip D'de hiçbir örnekde bulunmamaktadır. Beş ve daha az örnek içeren grupta sekiz, identik banta sahip olmayan grupda altı izolatda, A1'de 1, B1'de dokuz, B2'de bir izolatda PER-1 saptanmıştır. PER-1 içeren izolatların genotiplere dağılımına ki-kare testi ile bakılmış, genotipler arasında PER-1 taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). İzolatlar istatistiksel anlamlı olarak genotip C ve beş ve daha az örnek içeren grupta kümelenme göstermiştir.



Resim 4.5. 4 genotipe ait PFGE bant profilleri (M: Moleküler büyüklük belirteci 50-1,000 kb (BIOLABS, İngiltere), A: genotip A, B:genotip B, C: genotip C, D: genotip D, E: genotip E)



Resim 4.6. 4 genotipe ait PFGE dendogramı

Genotip A tüm izolatların %14,4'ünü (n=29) içermektedir. Bu genotipe sahip suşların izole edildiği hastaların 14'ü erkek, dokuzu kadındır. 16 örnek reanimasyon, dört örnek acil servis, üç örnek nöroşirürji, iki örnek transplantasyon ünitesi, bir postop, bir örnek göğüs cerrahi, bir kardiyoloji ve bir örnek de üroloji servisinden gelmiştir. Örneklerin 11 tanesi trakeal aspirat, yedisi kan kültürü, dördü kateter kültürü, ikisi abse-yara, ikisi BOS, ikisi idrar kültürü, biri dren kültürüdür.

Genotip A'daki bütün örnekler amikasin ve levofloksasin dirençlidir. Örneklerin %96,5'i (n=28) siprofloksasin, gentamisin ve sefaperazon-sülbaktama, %93'ü (n=27) tetrasiklin, imipenem, meropenem, SAM, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve sefepime, %37,9'u (n=11) trimetoprim-sulfametoksazole, %13'ü (n=4) kolistine dirençlidir. Seftazidim ve piperasilin-tazobaktam'a iki izolat, gentamisine bir izolat orta duyarlı bulunmuştur.

Genotip A'daki tüm örnekler OXA-51 geni içermektedir. İzolatların %93'ü (n=27) OXA-23 pozitiftir. OXA-23 içermeyen iki izolat tetrasiklin, SAM, trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, meropenem ve sefepime karşı duyarlı, seftazidim ve piperasilin-tazobaktama karşı orta duyarlı bulunmuştur. Bu iki izolat aynı hastadan farklı tarihlerde gönderilen BOS örneklerinden izole edilmiştir. 15 izolat (%51) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içermektedir. İki izolat ise PER-1 geni yönünden pozitif bulunmuştur.

Genotip A1'deki 20 izolatın altı tanesi kolistin dirençlidir. Genotip A'daki dört izolat ile beraber toplam 10 kolistin dirençli izolat bulunmaktadır. Bu oran bütün kolistin dirençli izolatların (n=12) %83'ünü oluşturmaktadır. PFGE genotip A ve klinik özellikleri tablo 4.9.'da görülmektedir.

Tablo 4.9. PFGE genotip A ve klinik özellikleri

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
6	150	20.09.2011	E	Kard	İdrar	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
7	139	22.07.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
17	193	09.11.2011	K	Rea	Katet	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
20	119	26.05.2011	K	Nrş	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
40	178	01.11.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
40	170	25.10.2011	K	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
47	110	23.04.2011	K	Nrş	BOS	A.baum	>32 R	>2 R	<2 S	<4/2 S	<1/19 S	16 IM	>8 R	<1 S	>4 R	<1 S	64/4 IM	<0,5/8 S	8 S	<1 S			*			*				
47	126	17.04.2011	K	Nrş	BOS	A.baum	>32 R	>2 R	4 S	<4/2 S	2/38 S	16 IM	8 IM	<1 S	>4 R	2 S	64/4 IM	>32/8 R	8 S	<1 S			*							
61	177	27.10.2011	E	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
69	198	15.11.2011	E	Trans	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
96	164	22.10.2011	E	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
101	176	25.10.2011	K	Acil	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
105	153	04.07.2011	K	Üroloji	İdrar	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	199	15.11.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	194	20.11.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
124	201	12.11.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
129	99	10.04.2011	E	Postop	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
129	105	16.04.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
134	197	08.11.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
135	112	05.05.2011	K	Rea	Katet	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
135	128	05.06.2011	K	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
140	190	17.11.2011	E	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	4 R	*		*							
143	195	10.11.2011	E	Rea	Katet	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
147	183	27.10.2011	K	Acil	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
150	131	05.07.2011	E	Göğ Cer.	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
151	124	28.05.2011	E	Rea	Katet	A.baum	>32 R	<0,5 S	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
152	161	25.10.2011	E	Trans	Dren	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
153	187	06.12.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
156	180	01.11.2011	K	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				

Genotip B tüm izolatların %11,4'ünü (n=23) içermektedir. Hastaların 16'sı erkek, altısı kadındır. Dokuz örnek reanimasyon, dört örnek acil servis, üç örnek nöroşirürji, iki örnek genel cerrahi, iki nöroloji, bir dermatoloji, bir nefroloji ve bir örnek de ortopedi servisinden gelmiştir. Örneklerin 13 tanesi trakeal aspirat, altı tanesi abse-yara, üç tanesi kan kültürü, bir tanesi idrar kültürüdür.

Genotip B'deki bütün izolatlar siprofloksasin, tetrasiklin, seftazidim, levofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefepime dirençli kolistine duyarlıdır. İzolatların %95,6'sı imipenem ve sefaperazon-sülbaktama (n=22), %91,3'ü (n=21) SAM, %78'i gentamisine (n=18), %56,5'i trimetoprim-sulfametoksazole (n=13), %43,4'ü (n=10) amikasine dirençlidir. Gentamisine üç, sulbaktam-ampisiline iki, trimetoprim-sulfametoksazol ve imipeneme bir izolat orta duyarlı bulunmuştur.

Genotip B'deki tüm izolatlar OXA-51 ve OXA-23 geni içermektedir. 19 izolat (%82,6) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içermektedir. İki izolat ise PER-1 geni yönünden pozitif bulunmuştur. PFGE genotip B ve klinik özellikleri tablo 4.10.'da görülmektedir.

Tablo 4.10. PFGE genotip B ve klinik özellikleri

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
133	27	08.06.2010	E	Rea	Trak	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
1	53	25.09.2010	E	Gnc	Abse	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	<20 S	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
48	55	12.10.2010	E	Acil	Trak	A.baum	<2 S	>4 R	>16 R	>32 R	4 IM	>64 R	<1 S	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*			*				
109	69	15.01.2011	E	Gnc	Kan	A.baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
155	73	27.01.2011	K	Nef	Abse	A:baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
35	80	07.02.2011	E	Ortop	Abse	A:baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
70	86	10.02.2011	E	Dermat	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
81	90	15.03.2011	E	Rea	Trak	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
8	91	15.03.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
65	93	15.03.2011	E	Rea	Trak	A:baum-cal	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
37	96	12.04.2011	K	Rea	Trak	A:baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
130	97	12.04.2011	E	Rea	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
56	114	22.05.2011	E	Nör	Trak	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
110	123	01.06.2011	K	Nör	Trak	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
7	133	12.07.2011	E	Rea	Kan	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
27	138	25.07.2011	E	Acil	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
45	141	14.08.2011	K	Nrş	İdrar	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
127	142	16.08.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	<0,5/8 S	>16 R	<1 S	*		*			*				
24	154	26.10.2011	E	Nrş	Trak	A.baum	<16 S	>2 R	>8 R	16/8 IM	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
149	165	23.10.2011	E	Rea	Trak	A.baum-cal	8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
121	181	01.11.2011	K	Nrş	Abse	A.baum	16 S	>2 R	>8 R	16/8 IM	2/38 S	>16 R	>8 R	8 IM	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
132	188	06.12.2011	K	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	<1/19 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							
132	191	25.11.2011	K	Acil	Trak	A.baum	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*							

Genotip C tüm izolatların %8,9' unu (n=18) içermektedir. Hastaların 11'i erkek, yedisi kadındır. Bazı hastalardan birden fazla örnek alınmıştır. Dokuz örnek acil servis, yedi örnek reanimasyon, bir üroloji ve bir örnek de nöroloji servisinden gelmiştir. Örneklerin 11'i trakeal aspirat, dördü kan kültürü, biri BOS , biri idrar, biri de doku kültürüdür.

Genotip C'deki bütün örnekler siprofloksasin, SAM, seftazidim, imipenem, levofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktam dirençli kolistine duyarlıdır. İzolatların %94'ü sefepim, trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin ve sefaperazon-sülbaktama (n=17), %16'sı amikasine (n=3) dirençlidir. Tetrasiklin, sefaperazon-sülbaktam, gentamisin ve amikasine bir örnek orta duyarlı bulunmuştur.

Genotip C'deki tüm örnekler OXA-51 ve OXA-23 geni içermektedir. Dokuz izolat (%50) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içermektedir. 13 izolat ise PER-1 geni yönünden pozitif bulunmuştur. PFGE genotip C ve klinik özellikleri tablo 4.11.'de görülmektedir

.

Tablo 4.11. PFGE genotip C ve klinik özellikleri

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
32	67	09.01.2011	K	Rea	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*		*	*				
158	1	20.04.2010	K	Rea	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
113	4	30.04.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
90	6	06.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
113	7	05.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
148	39	17.07.2010	E	Acil	Kan	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
23	49	10.09.2010	K	Nör	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*	*				
50	13	18.05.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
144	30	16.06.2010	K	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
62	31	26.06.2010	E	Rea	Doku	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
39	32	01.06.2010	K	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
15	33	30.06.2010	E	Acil	Trak	A.baum	16 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*		*					
38	35	05.07.2010	K	Rea	Trak	A.baum	8 S	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	2 S	*		*		*					
57	65	04.01.2011	E	Üroloji	İdrar	A.baum-cal	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	8 IM	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
92	94	17.03.2011	E	Acil	Trak	A:baum	<8 S	>2 R	>8 R	>16/8 R	2/38 S	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
141	10	10.05.2010	K	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
94	11	14.05.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	32 IM	>64 R	<0,5 S	*		*							
136	9	13.05.2010	E	Rea	BOS	A.baum	32 IM	>4 R	8 IM	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							

Genotip D tüm izolatların %3,4'ünü (n=7) içermektedir. Hastaların tamamı erkektir.. Bazı hastalardan birden fazla örnek alınmıştır. Dokuz örnek reanimasyon, beş örnek nöroşirürji, iki genel cerrahi, bir örnek de fizik tedavi ve rehabilitasyon servisinden gelmiştir. Örneklerin dördü kan kültürü, ikisi abse, biri balgam kültürüdür.

Genotip D'deki bütün örnekler amikasin, siprofloksasin, SAM, trimetoprim-sulfametoksazol, gentamisin, seftazidim, imipenem, levofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam ve sefaperazon-sülbaktama dirençli, kolistine duyarlıdır. Seftazidim ve tetrasikline iki, sefepime bir örnek orta duyarlı bulunmuştur. Genotip D'deki tüm örnekler OXA-51 ve OXA-23 geni içermektedir. Üç izolat (%42) gen kasetleriyle birlikte sınıf 1 integron içermektedir. PFGE genotip D ve klinik özellikleri tablo 4.12.'de görülmektedir

Hiçbir grup ile identik banda sahip olmayan 25 izolat vardır. Bu gruptaki hastaların 13'ü erkek, 12'si kadındır. Yedi örnek reanimasyon, beş acil, üç nöroşirürji, dört genel cerrahi, bir dermatoloji, bir gastroentereoloji, bir nefroloji, bir nöroloji ve iki tane de üroloji servisinden gelmiştir. Örneklerin sekizi kan kültürü, altısı trakeal aspirat, altısı abse-yara, biri balgam, ikisi idrar, ikisi dren kültürüdür.

Beş ve daha az örnek içeren grupta 37 izolat vardır. Bu gruptaki hastaların 26'sı erkek, sekizi kadındır. 25 örnek reanimasyon, altı nöroşirürji, üç acil, bir transplantasyon, bir genel cerrahi ve bir tane de üroloji servisinden gelmiştir. Örneklerin 12'si trakeal aspirat, 10'u kan kültürü, yedisi abse-yara, üçü BOS, biri balgam, biri idrar, biri kateter, biri peritoneal sıvı, biri dren kültürüdür. Kolistin dirençli iki izolat bu gruba aittir.

Tablo 4.12. PFGE genotip D ve klinik özellikleri

Hasta	Suş	Tarih	Cinsiyet	Klinik	Örnek	M.org	AK	CIP	TE	SAM	SXT	CAZ	GN	IMP	LEV	MEM	TPZ	CES	FEB	COL	OXA-23	OXA-24	OXA-51	OXA-58	PER-1	CS	IMP	SIM	VIM	NDM
10	134	20.07.2011	E	Gnc	Kan	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	16 IM	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
52	136	25.07.2011	E	Rea	Abse	A.baum-cal	>32 R	>2 R	8 IM	>16/8 R	>4/76 R	>16 R	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	16 IM	<1 S	*		*			*				
52	137	25.07.2011	E	Rea	Abse	A.baum	>32 R	>2 R	4 S	>16/8 R	>4/76 R	16 IM	>8 R	>8 R	>4 R	>8 R	>64/4 R	>32/8 R	>16 R	<1 S	*		*			*				
99	22	29.05.2010	E	Nrş	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
99	23	28.05.2010	E	Nrş	Balg	A.baum	>64 R	>4 R	4 S	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
160	24	28.05.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	>16 R	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							
82	25	01.06.2010	E	Rea	Kan	A.baum	>64 R	>4 R	4 S	>32 R	>320 R	>64 R	>16 R	>16 R	>8 R	>16 R	>128 R	>64 R	>64 R	<0,5 S	*		*							

Yıllara göre bakıldığında gönderilen bütün örnekler içinde 64 tanesi 20.04.2010 – 30.12.2010, 137 tanesi 04.01.2011 - 06.12.2011 tarihleri arasında gönderilmiştir. Vitek 2 sistemi 2010 yılında gönderilen 64 örneğin 56 tanesinde kullanılmıştır. Geriye kalan bütün örnekler Phoenix BD sistemi ile identifiye edilmiştir.

2010 yılında genotip A'ya ait izolat saptanmamıştır. Genotip C'den 15, genotip D' den dört, genotip B'den üç örnek 2010 yılında gönderilmiştir. Altı örneğe ait izolat hiçbir grup ile identik banta sahip değildir. Beş ve daha az örnek içeren grupta 2010 yılına ait 11 örnek vardır. Genotip A1'den beş, A2'den dört, B1'den 12, B2'den bir, C1'den iki, C2'den bir izolat 2010 yılına aittir.

2010 yılına ait bütün örnekler çoklu ilaç dirençli bulunmuştur. 38 örnek reanimasyon servisinden gönderilmiştir. Bunu acil (n=13) ve nöroşirürji (n=4) servisleri takip etmektedir. En fazla trakeal aspirat (n=28), kan (n=20) ve abse-yara (n=8) kültürü gönderilmiştir.

Antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında en duyarlı antibiyotiklerin kolistin (izolatların tamamı) ve amikasin (n=32) olduğu saptanmıştır. Bu iki antibiyotiği gentamisin (n=9) ve sefaperazon-sulbaktam (n=9) izlemektedir.

2011 yılında gönderilen örneklerden izole edilen izolat içinde genotip A'dan 29, genotip B'den 20, genotip C ve D'den üç izolat bulunmaktadır. 19 örneğe ait izolat hiçbir grup ile identik banta sahip değildir. Beş ve daha az örnek içeren grupta 2011 yılına ait 26 örnek vardır.

2011 yılına ait 126 izolat çoklu ilaç dirençli bulunmuştur. 70 örnek reanimasyon servisinden gönderilmiştir. Bunu nöroşirürji (n=21) ve acil (n=16) servisleri takip etmektedir. En fazla trakeal aspirat (n=43), kan (n=35) ve abse-yara (n=29) kültürü gönderilmiştir. Antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında izolatlara karşı en duyarlı antibiyotiklerin kolistin (n=125) ve trimetoprim-sulfametoksazol (n=58) olduğu saptanmıştır. Bu iki antibiyotiği amikasin (n=31) ve tetrasiklin (n=21) izlemektedir.

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri hastane enfeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir ve buna paralel olarak *Acinetobacter* enfeksiyonları da en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir (Bergogne-Berezin ve ark., 1996). Erben ve ark. (2006) *Acinetobacter* türlerinin en sık görüldüğü servisin %38 ile Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi olduğunu bildirmişlerdir. *A. baumannii,* yatan hastaların hemen yakınlarında çeşitli yüzeylerde uzun süre canlı kaldığından bu yüzeylerden hastalara doğrudan veya hastane çalışanlarının elleriyle dolaylı olarak bulaşabilir (Cisneros ve ark., 2002). *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlara kontamine nemlendiriciler ve ventilatör aksamının sıklıkla neden olduğu düşünülmektedir (Smith ve Massanari, 1997). Yoğun bakım birimleri, bu tip ekipmanların yaygın olarak kullanıldığı özelleşmiş tedavi merkezleridir. Anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonları daha sık görmemiz, kritik hastaların bu ünitede takip edilmesi ve bu hastalara mekanik ventilasyon, trakeostomi/entübasyon, santral kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık uygulanması ile açıklanabilir. Çalışmamızda da anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesi % 53,7 ile *A.baummannii*' nin en sık izole edildiği yerdir.

Villers ve ark. (1998) *Acinetobacter* izolatlarının sıklıkla solunum sistemi, üriner sistem, yara yeri, santral sinir sistemi ve kan dolaşım yolu enfeksiyonuna neden olduklarını ortaya koymuştur. Balcı ve ark. (2010) *Acinetobacter* izolatlarını en sık solunum sistemi ve yara materyalinden izole etmişlerdir. Çetin ve ark. (2006), 129 *A.baumannii* izolatını sıklıkla yoğun bakımlardan gönderilmiş olan kan kültürlerinden ve trakeal aspirat örneklerinden izole etmişlerdir. Çalışmamızda 71 izolat (%35,3) trakeal aspirat, 55 izolat (%27,3) kan kültürü ve 37 izolat da (%18,4) abse- yara örneklerinden izole edilmiştir.

A. baumannii - A. calcoaceticus kompleksine ait birbirleriyle klinik ilişkili olan üç üye otomatize sistemler ile henüz ayrılamamaktadır (Brown ve Amyes, 2006). Ayrıca *A. baumannii,* genomik tür 3 ve 13 TU, geniş kullanımı olan identifikasyon

sistemleri ile *A.baumannii* olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle ‘’*A. baumannii - A. calcoaceticus* kompleksi’’ yerine ‘’*A. baumannii* grubu’’ denmesi daha uygun görülmektedir (Brown ve Amyes, 2006). Bu terminoloji ile ortak klinik ve epidemiyolojik özellikleri paylaşan bu üç üye aynı grupta toplanmış olacak ayrıca çevresel bir tür olan *A. calcoaceticus* isminin geçmesiyle oluşan isimlendirme karışıklığının da önüne geçilmiş olacaktır. Çalışmamızda 201 örneğin 128 tanesi *A.baumannii,* 73 tanesi *A. baumannii - A. calcoaceticus* kompleks olarak identifiye edilmiştir.

Hastane enfeksiyonları, hastanede kalış süresini uzatarak, mortalite ve morbidite oranlarını arttıran ve tedavi maliyetlerini yükselterek ekonomik kayıplara yol açan önemli bir sağlık problemidir (Bayat ve ark. 2003; Rosenthal ve ark, 2004; İnan ve ark. 2006; Leblebicioğlu ve ark. 2007). Khan ve arkadaşları (1995) hastane enfeksiyonlarının Türkiye’ye maliyetinin 48 milyon dolar olduğu rapor edilmiştir. Kayıpların en önemli nedenlerinden biri hastane enfeksiyonlarının hastanede kalış süresini 4-33,5 gün kadar uzatmalarıdır. Kayıpları yükselten diğer önemli bir neden antibiyotik kullanımındaki artıştır ve tedaviye yüklediği günlük ek maliyet 48,5-111,7 dolardır (Yalçın ve ark, 2004). Neden oldukları mortalite artışı ise %4-33 kadardır ve en yüksek mortalite oranı hastane kaynaklı pnömonide görülmektedir (Yalçın ve ark, 2004).

A. baumannii’nin antimikrobiyal duyarlılık oranları farklılıklar göstermektedir. En sık beta-laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere ve florokinolonlara direnç görülmektedir (Weinbren ve ark. 1998; Bou ve ark. 2000; Roberts ve ark. 2001) A.B.D.’de yapılan bir çalışmada duyarlılık oranları imipenem için %24, seftazidim için %8, amikasin için %13, siprofloksasin için %7, tobramisin için %15, gentamisin için %32, sulbaktam ampisilin için %28 bulunmuştur (Bernards ve ark 2004). Bizim çalışmamızda en fazla florokinolonlara (siprofloksasin %97, levofloksasin %95,5) ve piperasilin/tazobaktama (%96) direnç görülmektedir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii* için direnç oranları imipenem için %63, siprofloksasin için %32-87, amikasin için %41-70, sefepim için %46-93,3,

ofloksasin için %58, gentamisin için %62-87, trimetoprim/ sulfametoksazol için %63-75, piperasilin/tazobaktam için %44.1-100, seftriakson için %77-85, piperasilin için %77,5- 100, ampisilin/sulbaktam için %65-92,5 olarak bildirilmiştir (Arda ve ark, 2000; Gürler ve ark. 2000; Erol ve ark. 2002; Tatman ve ark; 2003; Yaylı ve ark. 2003; Karslıgil ve ark. 2004). Balcı ve ark. (2010) çalışmalarında seftazidim ve seftriakson için direnç oranlarını sırasıyla %99 ve %97 olarak bulmuşlardır. Gazi ve ark. (2007)'nın izole ettiği 402 *A. baumannii* izolatının %20,9'u amikasine, %29,9'u netilmisine, %36,3'ü meropeneme, %40,5'i imipeneme, %57,2'si siprofloksasine, %66,4'ü piperasilin-tazobaktama, %69,4'ü seftazidime, %69,7'si ampisilin-sulbaktama, %71,1'i gentamisine, %84,6'sı seftriaksona ve %84,6'sı aztreonama dirençli bulunmuştur. Yavuz ve ark. (2006) *Acinetobacter* izolatlarının ampisilin/sulbaktam, seftazidim, seftriakson, piperasilin/tazobaktam ve sefepim direnç oranlarının sırasıyla %82, %82, %88, %72 ve %61 olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda seftazidim, sefepim, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam için direnç oranları sırasıyla, %94,5, %89,5, %87,5, %96 olarak bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlere bu kadar yüksek düzeyde direnç olması, bu antimikrobiyallerin toplumda ve hastanede çok yaygın kullanımlarına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda test edilen tüm izolatlar için en etkili antimikrobiyal ajan %93,5 duyarlılık oranı ile kolistin olarak tespit edilmiştir. İkinci sırada ise %32 duyarlılık oranı ile amikasin ve trimetoprim-sülfametoksazol yer almıştır. Tetrasiklin için %12, sefaperazon/sulbaktam için %10, imipenem için %8, gentamisin için %7,5, meropenem için %6,5, sefepim için %6, ampisilin-sulbaktam için %4,5 siprofloksasin için %3, levofloksasin için %2,5, seftazidim için %1,5, tazobaktam-piperasilin için %1 şeklinde duyarlılık oranları tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre elde edilen direnç oranları ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalardaki üst yüzdelere daha yakın görünmektedir.

A. baumannii kompleksine ait doğal beta-laktamazlar izolatların neredeyse tamamında tanımlanmış olan OXA-51 benzeri beta-laktamazlar ve ampC-tipi sefaloporinazlardır. Çeşitli coğrafik bölgelerde şu ana kadar en az 18 OXA-51 varyantı saptanmıştır (Brown ve ark., 2006; Turton ve ark., 2006; Vahaboğlu ve ark, 2006). Ancak bu enzimlerin tümü zayıf karbapenemaz aktivitesi gösterir ve ampisi-

linden daha zayıf bir substrat olan sefaloridin hariç sefalosporinlerin hiçbirisi bu enzimlerle hidrolize olmaz. Bu genler ve ilişkili enzimlerin ekspresyon seviyesinin düşük olduğu görülmektedir. *A. baumannii* OXA-51 enzim kümesi üyelerinden sadece OXA-69, karbapenemler dahil tüm beta-laktamlara dirençte etkin rol oynamaktadır. Ek olarak *A. baumannii* OXA-51 benzeri enzim analizleri, tüm izolatlarda *blaOXA-51* benzeri gen bulunmasına rağmen sadece *ISAba1* ile komşu olan *blaOXA-51* benzeri genleri taşıyan izolatların karbapenem dirençli olduğunu göstermiştir (Turton ve ark., 2006). Bu enzimlerin sıklıkla diğer kümelere ait kazanılmış OXA-tipi enzimlerle kombine olarak bulunduğu ve belirli şartlar altında karbapenem direncinde en azından sinerjik rolü olabileceği öne sürülmüştür (Woodford ve ark., 2006). Çalışmamızda da benzer şekilde tek başına OXA-51 bulunan (diğer OXA genleri bulunmayan) izolatların tamamı (n=12) imipenem ve meropenem duyarlı veya orta duyarlı bulunmuştur. Bu izolatlar beraberinde OXA-genlerinden biri veya birkaçı bulunduğunda imipenem ve meropenem dirençli hale gelmişlerdir. Yine de çalışmamızda karbapenem direncinden sorumlu olan diğer mekanizmalar (dış membran proteinleri ve eflüks sistemleri) dışlanamadığı için, izolatların imipenem ve meropenem direncinden OXA-51 ile beraber bulunan diğer OXA-genlerinin sorumlu olduğu söylenemez.

OXA-58 ilk olarak Fransa'da saptanmıştır (Poirel ve ark., 2005). OXA-58 tipi enzimler tüm dünyada farklı coğrafi bölgelerde saptanmıştır (Marqué ve ark., 2005; Coelho ve ark., 2006; Poirel ve ark., 2006). OXA-58'in *A. baumannii*'de eksprese olduğunda karbapenemlere duyarlılığı azaltıp, aşırı ekspresyon durumunda da yüksek karbapenem direncine yol açtığı bildirilmiştir (Héritier ve ark., 2005). Çalışmamızda da benzer şekilde OXA-58 içeren yedi örneğin tamamının imipenem ve meropeneme dirençli olduğu görülmüştür.

Yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* türlerinde meropeneme karşı direncin imipeneme gore belirgin şekilde daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak da meropenemin MİK50 ve MİK90 değerlerinin imipeneme gore daha yüksek olması gösterilmektedir (Duenas Diez ve ark, 2004; Balcı ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak meropenem direncinin imipeneme göre

biraz daha yüksek olduğu görülmektedir (Meropenem için %6,5, imipenem için %8 duyarlılık oranı).

Gram negatif organizmalarda MBL enzimi günümüzde beş ana grupta toplanmaktadır: IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM. *A.baumannii* izolatlarında ise şimdiye kadar IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-11, VIM-1, VIM-2, SIM-1 ve NDM-1 tip MBL tespit edilmiştir. *A. baumanni'*de dünyada olduğu gibi Avrupa'da da IMP-1 tipi MBL'lerin sık olması nedeniyle çalışmamızda IMP-1 tipi MBL'leri araştırdık.

MBL genleri açısından ülkemizde sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 110 *P. aeruginosa* izolatından 11 tanesi *bla*VIM geni açısından pozitif bulunmuştur. İzolatlar *bla*IMP geni açısından da araştırılmış ancak pozitiflik bulunamamıştır (Çakar, 2005). Aktaş ve arkadaşları (2008) E-Test ile MBL pozitif bulunan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında *blaI*MP ve *blaVIM* geni açısından pozitiflik bulamamışlardır. Aktaş ve arkadaşları (2006) Türkiye'de ilk defa *K.pneumonia* izolatında IMP-1 enzimi saptamışlardır. Toleman ve ark. (2005) *Enterobacter cloacae* izolatında IMP-1 enzimi saptamışlardır. Özgümüş ve arkadaşları (2007) 100 *P. aeruginosa* izolatından bir tanesinde VİM tipi, dokuz tanesinde ise IMP-1 tipi MBL geni saptamışlardır. Bahar ve arkadaşları (2004) yayınladıkları raporda, bir *K. pneumoniae* izolatının genotipik yöntemlerle VIM-5 tipi MBL ürettiğini rapor etmişlerdir. Yine Bahar ve arkadaşları (2004) *P. aeruginasa* izolatında, Gacar ve arkadaşları (2005) *E. cloacea* izolatında, Poirel ve arkadaşları (2009) *Pseudomonas putida* izolatında VIM-5 MBL geni rapor etmişlerdir. PZR analizi ile MBL varlığını saptamak güvenilir bir yöntem olmasına rağmen her zaman MBL genini saptayamadığına dair yayınlara da rastlamak mümkündür: Gibb ve arkadaşları (2002) yayınladıkları bir raporda, kullandıkları *bla*VIM ve *bla*IMP primer setleri ile bir *P. aeruginosa* izolatında MBL genini saptayamadıklarını, ancak genomik DNA'yı bir plazmidde klonladıktan sonra yapılan sekans analizi ile *bla*IMP genini saptayabildiklerini belirtmişlerdir. Şu ana kadar *A. baumannii*'de VIM enzimleri de oldukça nadir olarak saptanmıştır. Sadece Güney Kore'den VIM-2, Yunanistan'dan da VIM-1 bildirimleri yapılmıştır (Tsakris

ve ark., 2006; Yong ve ark., 2006). SIM de VIM gibi nadir olup sadece Kore'deki *A.baumannii* klinik izolatlarında bildirilmiştir (Lee ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda da araştırılan 201 izolatta *blaIMP, blaSIM ve blaVIM* genleri saptanamamıştır.

NDM-1 ilk defa 2008 yılında bir *K. pneumoniae* izolatında saptanmıştır. Türkiye'de de *K. pneumoniae* izolatında saptanmış (Poirel ve ark., 2012) ancak henüz *A.baumanni* izolatında görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da NDM-1 geni saptanamamıştır.

Çalışmamızdaki örneklerin sahip olduğu, karbapenemleri de içeren yüksek düzeyde beta-laktam direncini enzimatik mekanizmalar ile açıklamak mümkün olamamaktadır. Her ne kadar izolatların tamamı OXA-51 ve büyük çoğunluğu OXA-23 yönünden pozitif bulunmuş olsa da MBL'ların okzasilinazlara oranla yüksek düzeyde karbapenem hidrolize edici etkileri olduğu bilinmektedir (Poirel ve Nordmann, 2006). Ayrıca Bou ve arkadaşları (2000)'nın yaptığı, karbapenemaz üreten ve yüksek düzeyde karbapenem direncine neden olan çoklu dirençli *A.baumannii* salgını tamamen beta-laktamazların varlığına bağlanamamıştır. Hujer ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada IMP, VIM ve GIM MBL'lara bakılmış ancak yüksek düzeyde karbapenem direncine ait bir kanıt bulunamamış ve çalışmanın dış membran proteinlerine yönelik olarak devam edilmesi önerilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da karbapenemleri de içeren beta laktam direncinden enzimatik mekanizmalarla beraber dış membran proteinleri ve eflüks sistemlerinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir .

PER-1 GSBL içeren *A. baumannii* izolatları penisilinlere ve geniş spektrumlu sefalosporinlere yüksek düzeyde dirençlidir. Karbapenem direncinden düşük derecede sorumludur veya neden olmazlar (Poirel ve ark., 1999; Ferrara, 2006). PER-1 *A. baumannii* Türkiye ve Kore'de oldukça yaygındır (Yong ve ark., 2003; Kolayli ve ark., 2005). Ayrıca Fransa, Belçika, Bolivya, ABD ve Romanya'da bildirilmiştir (Celenza ve ark., 2006; Naas ve ark., 2006; Hujer ve ark., 2006).

Türkiye'de Kolaylı ve arkadaşlarının (2005) yaptığı bir çalışmada 84 örneğin %31'inde, Vahaboğlu ve arkadaşlarının (1997) yaptığı bir çalışmada 72 örneğin %46'sında PER-1 geni pozitif bulunmuştur. Benzer şekilde Belçika'da Naas ve arkadaşları (2006) sekiz örneğin iki tanesinde, Kore'de Yong ve arkadaşları (2003) 97 örneğin %54'ünde PER-1 genini pozitif bulmuştur. Çalışmamızda da 201 örneğin %21 inde PER-1 pozitif olarak saptanmıştır. Vahaboğlu ve arkadaşlarının (1997) yaptığı çalışmada PER-1 içeren ESBL üreten izolatlar yüksek düzeyde gentamisin ve düşük düzeyde amikasin direnci gösterirken, imipenem ve meropeneme duyarlı ve orta duyarlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yüksek düzeyde gentamisin ve düşük düzeyde amikasin direnci ile birlikte orta- yüksek düzeyde imipenem ve meropenem direnci saptanmıştır.

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 ve ark., 2001; Liu ve ark., 2006). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* türlerinde sınıf 1 integron yapısının yaygın (% 35-100) olduğu bildirilmiştir (Oh ve ark., 2002; Turton ve ark., 2005; Gaur ve ark., 2007). İntegron taşıyan *A. baumannii* izolatları taşımayanlara oranla daha dirençlidir (Gu ve ark., 2007).

Bizim çalışmamızda da %55,7 oranı ile sınıf 1 integron pozitifliği bulunmuştur. İntegronlarda MBL genleri ile birlikte farklı grup antibiyotiklere karşı direnç kazandıran gen kasetlerinin bir arada bulunabilmesi bizim bulgularımızla da uyumlu olarak çoklu ilaç dirençli fenotiplere yol açmaktadır. Yüksek integron taşıyıcılığı, hastanemizdeki klinik örneklerden elde edilen çoklu ilaç dirençli *A. baumanii* izolatlarının yayılım potansiyelini göstermesi açısından önemli bir bulgudur.

Günümüzde moleküler yöntemler ile integron bölgesinin haritasının çıkarılmasının bu gibi izolatlar için uygun bir epidemiyolojik araç olduğu yönünde görüşler bulunmaktadır (Levesque ve ark., 1995; Koeleman ve ark., 2001; Turton ve ark., 2005; Gaur ve ark., 2007). Çalışmamızda moleküler tiplendirme için PFGE yöntemi

kullanılmış olup integron gen kasetleri ile yapılan tiplendirme yönteminin de destekleyici bir yöntem olarak PFGE ile birlikte kullanılabileceği düşünülmüş ancak çalışmaya dahil edilmemiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda (Ruiz ve ark., 2003; Turton ve ark., 2005) aynı genotipi taşıyan izolatların farklı integronlar taşıyabildikleri gibi farklı genotiplerdeki ilişkisiz izolatların aynı integrona sahip olabildikleri ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda integron gen kaset içeriklerine bakılmamış suşların sınıf 1 integron taşıyıcılıklarına sayısal olarak bakılmıştır, farklı genotiplerin farklı sayılarda sınıf 1 integron içerdikleri saptanmıştır.

Acinetobacter'den izole edilen integronların beta-laktam, aminoglikozid, kloramfenikol, trimetoprim ve rifampisin direncinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Towner ve ark., 2008). Oh ve arkadaşlarının (2002) yaptığı bir çalışmada Sınıf 1 integron taşıyan izolatların beta laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere, florokinolonlara ve sulfometaksazole direnç gösterdiği belirtilmiştir. Trimetoprim-sulfametoksazol direncine neden olan genlerin (dhfr) integronlar üzerinde taşındığı bilinmektedir (Gu ve ark. 2007; Houang ve ark. 2003). Çalışmamızda bütün izolatlar içinde trimetoprim-sulfametoksazol duyarlı izolat sayısı 64 iken (%31) integron içeren izolatlarda duyarlı izolat sayısı 28 (%25)' dir. Trimetoprim-sulfametoksazol direnci ile sınıf 1 integron taşıyıcılığı arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,028). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* türlerinde OXA genlerinin integronların üzerinde bulunup bulunmadığı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Brown ve ark (2006) integronların üzerinde hiçbir OXA-geni saptayamamışken Margarita ve ark (2002) integronlarla taşınan OXA-37 geni saptamıştır. Çalışmamızda bütün imipenem (n=184) ve meropenem dirençli (n=185) izolatlar OXA-51 ile beraber diğer OXA genlerinden bir veya birkaçına sahiptir. İmipenem dirençli izolatların 105, meropenem dirençli izolatların 106 tanesinin gen kasetleri ile beraber integron içerdiği saptanmıştır. Ancak bu gen kasetlerinin içeriklerine bakılmamıştır. İleriye dönük yapacağımız çalışmalar için bu bulgu yön gösterici olacaktır.

Genomik DNA'nın PFGE ile analizi yüksek derecede ayırt ettirici bir yöntemdir. Sonuçları diğer tekniklerle karşılaştırıldığında benzer veya daha üstün bulunmuştur

(Seifert ve ark. 1994; Bou ve ark. 2000; Silbert ve ark. 2004; Seifert ve ark. 2005). Çok sayıda *A. baumannii* salgınının epidemiyolojik çalışmasında bakteriyel DNA'nın PFGE ile analizi kullanıldığında mükemmel sonuçlar alınmıştır ve günümüzde epidemiyolojik tiplendirme için "altın standart" olarak görülmektedir (Seifert ve ark. 1994; Bou ve ark. 2000; Seifert ve ark. 2005). Bu nedenle çalısmamızda genotipik tipleme yöntemi olarak PFGE seçilmiştir.

2010 yılında genotip C ve D'ye ait izolatlar baskın durumda iken 2011 yılında genotip A ve B baskın hale geçmiştir. 2011 yılında görülen trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığından büyük ölçüde genotip A ve B'deki izolatlar sorumludur. Genotip A izolatlarının %62,1'i, genotip B izolatlarının ise %43,5'i trimetoprim-sulfametoksazol duyarlıdır. Gür ve arkadaşları (2008) karbapenem dirençli *A. baumanni* izolatları ile yaptıkları çalışma ile *bla*OXA-23-like gen taşıyan 26 izolatın (25 izolat Istanbul'dan bir izolat Ankara'dan) identik veya benzer PFGE paterni gösterdiğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da genotip A hariç diğer dört ana genotipe ait izolatların hepsinin OXA-23 geni içerdiği görülmüştür. Genotip A'da da bu oran %93' (n=27) dür. Genotip A'daki OXA-23 içermeyen iki izolat tetrasiklin, SAM, trimetoprim-sulfametoksazol, imipenem, meropenem ve sefepime karşı duyarlı, seftazidim ve piperasilin-tazobaktama karşı orta duyarlı bulunmuştur. İzolatların integron içeriklerine göre ile genotipler arasındaki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kolistin direnciyle ilgili mekanizmalar ve direncin bakteriler arasında genetik olarak geçiş yolları tam olarak aydınlatılmış değildir (Cai ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda kolistin dirençli izolatların %83'ü genotip A ve A1'e, ayrıca bütün kolitsin dirençli izolatlar da 2011 yılına aittir. Genotip A'ya ait örnekler Mayıs-Haziran ve Ekim-Kasım aylarında gönderilmiştir. 2011 yılında kolistin direncindeki artışın nedeni kliniklerde sıklıkla kullanılmaya başlanması olabilir. Antibiyotik duyarlılıklarındaki bu değişikliğin kliniklerde belirlenmiş antibiyotik tedavi protokolleriyle olan ilkişkisini saptamak ve kolistin direncini tam olarak aydınlatabilmek için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

2010 yılında sekiz ay (Nisan-Aralık), 2011 yılında 12 aylık (Ocak-Aralık) dönemde örnekler toplanmıştır. 2010 yılı antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında en duyarlı antibiyotiklerin kolistin (izolatların tamamı) ve amikasin (n=32) olduğu saptanmıştır. Bu iki antibiyotiği gentamisin (n=9) ve sefaperazon-sulbaktam (n=9) izlemektedir. 2011 yılına ait izolatların antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında en duyarlı antibiyotiklerin kolistin (n=125) ve trimetoprim-sulfametoksazol (n=58) olduğu saptanmıştır. Bu iki antibiyotiği amikasin (n=31) ve tetrasiklin (n=21) izlemektedir. Antibiyotik duyarlılıklarındaki bu değişikliğin sebebi ilgi çekicidir. Bu değişikliğin nedeninin, artan kolistin direnci de göz önüne alındığında, klinik servislerin tedavi protokolleriyle ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Otomatize ve yarı otomatize sistemler, bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemler, çabuk sonuç vermesi, daha az iş yükü gerektirmesi, nispeten ekonomik olması ve çoğunun laboratuvar ve hastane bilgi sistem ağıyla uyumlu olması nedeniyle özellikle çok sayıda klinik örnekle çalışan laboratuvarlar için tercih edilmektedir (Agodil ve ark., 2006). Ancak özellikle nonfermentatif bakterilerde elde edilen antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının her zaman referans yöntemlerle elde edilen sonuçlarla örtüşmediği, karbapenem grubu dahil olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerin duyarlılık test sonuçlarının güvenilir olmadığını bildirilmektedir (Tsakris ve ark., 2000). Özellikle imipenem MİK değerlerinde zamanla orataya çıkan degradasyon nedeniyle yüksek sonuçlar ortaya çıktığı gösterilmiştir (White ve ark. 1991). Külah ve ark (2009)'nın yaptığı bir çalışmada trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığı disk difüzyon ile %29,5 bulunmuşken BMD Phoenix sistemi ile %40,7, Vitek 2 sistemi ile %49,5 bulumuştur. Benzer şekilde sefepim duyarlılığı disk difüzyon ile %41,1 saptanmışken BD Phoenix ile %5,6, Vitek 2 ile %16,2 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda trimetoprim-sulfametoksazol duyarlılığı %32, sefepim duyarlılığı %6'dır. Bu bakımdan çalışmamızda görülen direnç oranlarının referans yöntemlerle doğrulanması gerektiği düşünülebilir.

Rutin laboratuvarımızda kullanılan otomatize sistem değişikliği nedeniyle çalışmamızda iki farklı otomatize sistem kullanılmıştır. Bu durum çalışmamızda

antibiyotik duyarlılıklarına ilişkin optimizasyonu güçleştirmiştir. Her iki sistem de ‘’duyarlı, orta duyarlı ve dirençli’’ şeklinde sonuç verebilmekte ancak her sistemin ölçebildiği MİK aralıkları ve antibiyotik panelleri farklıdır. Bu durum Vitek 2 sisteminde rutin olarak bakılan tigesiklini çalışmamızdan çıkarmamıza neden olmuştur.

20.04.2010 – 30.12.2010 tarihleri arasında gönderilen 64 örneğin 56 tanesinde Vitek 2 sistemi kullanılmıştır. Son olarak 13.10.2010 tarihinde gönderilen örnekden Vitek 2 sistemi ile identifikasyon yapılmıştır. Bu tarihden sonraki bütün örneklerin identifikasyonunda BD Phoenix sistemi kullanılmıştır. Külah ve ark. (2009)’ nın yaptığı bir çalışmada BD Phoenix ve Vitek 2 sistemleri arasında antibiyotik duyarlılıkları açısından uyumsuzluklar görülmüştür. Vitek 2 sisteminin trimetoprim-sulfametoksazol dirençli bulduğu 13, gentamisin dirençli bulduğu beş, meropenem dirençli bulduğu dört, sefepim dirençli bulduğu üç izolat BD Phoenix sistemi ile duyarlı bulunmuştur. Ayrıca Vitek 2 sisteminin meropenem duyarlı veya dirençli dediği 62, levofloksasin duyarlı veya dirençli dediği 22, tetrasiklin duyarlı veya dirençli dediği 18 izolat BD Phoenix sistemi ile orta duyarlı bulunmuştur. 2010 ve 2011 yılları arasında görülen antibiyotik duyarlılık paternlerine ilişkin değişim otomatize sistem değişikliği nedeniyle de ilgili olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışma dönemimiz boyunca en fazla reanimasyon servisinden gelen kültür örneklerinde ve en çok trakeal aspirat kültürlerinde *Acinetobacter* üremesi olduğu saptandı
2. *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotik duyarlılık profillerini belirlemek amacıyla kullandığımız 14 antibiyotik arasında en etkili antibiyotik gurubunun kolistin olduğu ve 12 örneğin bu grup antibiyotiklere karşı dirençli olduğu görüldü. Beta laktam grubu antibiyotiklerin etkinliklerinin ise çok düşük olduğu saptandı.
3. *Acinetobacter* kökenlerine karşı beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarından piperasilin/tazobaktamın %1, sefaperazon-sulbaktamın %10, ampisilin/sulbaktamın ise %4,5 oranında etkili oldukları görüldü.
4. Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının düşük olduğu ve bu grup antibiyotiklerden olan amikasinin (%32), gentamisine (%7,5) göre daha etkili olduğu belirlendi.
5. Kinolon grubu antibiyotikler arasında siprofloksasinin *Acinetobacter* kökenlerine karşı daha etkili olduğu ve siprofloksasinin duyarlılık oranın %3, levofloksasinin duyarlılık oranın %2,5 olduğu tespit edildi.
6. 11 izolat dışında (bu izolatlar çoklu ilaç dirençli veya pan-rezistan değildi) *Acinetobacter* kökenlerinin antibiyotiklere çoklu dirençli olduğu saptandı.
7. *Acinetobacter* kökenlerinin PFGE ile analizi sonucu dört (A-D) farklı ana klon olduğu, izolatların 77 (%38)'sinin bu dört klon içerisinde yer aldığı saptandı. Salgın izolatı saptanmadı.
8. Çalışmamızda karbapenem direncine neden olan enzimatik mekanizmalar araştırıldı. PZR analizi ile MBL ve OXA varlığına bakıldı. MBL üreten *A. baumannii* izolatlarında IMP-1, VIM, SIM, NDM-1 araştırıldı, ancak pozitiflik saptanamadı.
9. İzolatların yüksek karbapenem direncinden enzimatik mekanizmalar ile birlikte diğer mekanizmaların da sorumlu olduğu düşünüldü. Bundan sonraki hedefimiz karbapenem direncinden sorumlu olabilecek diğer mekanizmaların araştırılmasıdır.

10. PER-1, Türkiye'de *Acinetobacter* kökenlerinde görülme sıklığı yüksek olan bir Ambler sınıf A beta-laktamazdır. Çalışmamızda %21 oranında PER-1 pozitifliği saptandı, beta-laktam ve gentamisin direncine katkı sağladığı düşünüldü.
11. İntegronlar direnç determinantlarının kazanılması ve sunumunu sağlayan özelleşmiş genetik yapılardır. MBL enzimini kodlayan genler çoğunlukla sınıf 1 integronlar içindeki gen kasetlerinde bulunmaktadır. Çalışmamızda izolatların %55,7'sinin (112/201) sınıf 1 integron yapısı taşıdığı ortaya konuldu. Yüksek integron taşıyıcılığı, hastanemizdeki klinik örneklerden elde edilen *Acinetobacter* izolatlarının yayılım potansiyelini göstermesi açısından önemli bir bulgudur.

Çalışmamız, hastanemizde *A. baumannii* izolatlarının epidemiyolojik özelliklerinin ortaya konması açısından bir başlangıç olma niteliğindedir. Bundan sonra bu bakteri ile yapılacak ileri çalışmalarla epidemiyolojik veriler, dirence neden olan mekanizmalar ve risk faktörleri daha iyi ortaya konabilecek ve böylece özellikle yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrolü ve tedavi protokolleri daha da etkin ve verimli olarak gerçekleştirilebilecektir.

ÖZET

Klinik Örneklerden İzole Edilen A*cinetobacter baumannii* İzolatlarının Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Acinetobacter baumannii hastanelerde özellikle de yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbiditeyi arttıran, hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu non-fermentatif, oksidaz negatif, gram negatif, aerobik kokobasil pnömoni, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonu, yara enfeksiyonu ve menenjit gibi çeşitli fırsatçı enfeksiyondan izole edilebilir.

Bu çalışmanın amacı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Bakteriyoloji laboratuvarına Nisan 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında gönderilen kültür örneklerinde üreyen 160 hastaya ait 201 örnekten izole edilen *Acinetobacter* izolatlarının, klonal ilişkilerini ve epidemiyolojik özelliklerini değerlendirmektir.

A. baumannii izolatlarının tanımlanması ve antibiyotik paternleri Vitek 2 (bioMérieux.S.A.Fransa) ve BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile yapıldı. Çalışmada antimikrobiyal ajan olarak amikasin, siprofloksasin, tetrasiklin, sulbaktam/ampisilin, trimetoprim/sülfametaksazol, seftazidim, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefaperazon/sulbaktam, sefepim, kolistin kullanıldı. *A. baumannii* antimikrobiyallerin çoğuna dirençli olarak bulundu, kolistin en duyarlı ajan olarak saptandı ve çalışma periyodu sırasında toplanan 201 izolatın 189 tanesi kolistin duyarlı bulundu. Bununla birlikte, *A. baumannii* izolatlarının beta-laktam antibiyotiklere dirençli oldukları belirlendi. Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarının ampisilin-sulbaktamla karşılaştırıldığında sefaperazon-sulbaktama daha duyarlı olduğu görüldü. Levofloksasin, siprofloksasin, amikasin ve gentamisine duyarlılık test edilen izolatlarda sırasıyla %2,5, %3, %32 ve %7,5 olarak saptandı.

Karbapenem direncine neden olan enzimatik mekanizmalar ve integron taşıyıcılığı PZR yöntemiyle araştırıldı. MBL üretimine neden olan genlere ait sonuçlar negatif bulunurken OXA genleri değişik oranlarda (OXA-51 %100; OXA-23 %91,5; OXA-58 %7; OXA-24 %2) pozitif olduğu görüldü. Türkiye'de sık görülmesi nedeniyle PER-1 taşıyıcılığına bakıldı. Dirence neden olan genlerin gösterilmesi ve izolatlar arasında yayılımını sağlayabildiği için sınıf 1 integron varlığına bakıldı, %55,7 oranında pozitif bulundu.

Acinetobacter izolatlarının klonal ilişkisi epidemiyolojik tiplendirmenin altın standardı olarak tanımlanan PFGE yöntemi ile araştırıldı. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının *Apa*I ile kesilen genomik DNA'sına yapılan PFGE analizi ile dört farklı

ana klon görüldü. Ortak bir salgın izolatı saptanmadı. Genotip A'da izolatlarda % 93 (n=27) diğer ana genotiplerde %100 oranında OXA-23 saptandı.

Bu çalışma ile *A. baumannii* karbapenem direncinde OXA-51 ile birlikte bulunan OXA genlerinin önemli bir rol oynadığı gösterildi; çoklu antibiyotik direncinin bu bakteri ile olan enfeksiyonlarda hala önemli bir problem olduğu, dirence neden olan genler ve bu genlerin transferinde rol alan integronlara ilişkin epidemiyolojik veriler sunuldu. Beta-laktam direncine neden olan çeşitli enzimatik mekanizmalar ve izolatlar arasındaki epidemiyolojik ilişkiler araştırıldı.

Sonuç olarak çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının hastanemizde de oldukça yaygın olduğu görüldü, bu bakterinin sahip olduğu direnç mekanizmalarına yönelik saptayabildiğimiz epidemiyolojik verilerin hastanemizde ileriye yönelik araştırmalar ve tedavi yöntemleri açısından yararlı olabileceği düşünüldü. Hastanemizde bu çalışmanın devamı olarak enzimatik olmayan direnç mekanizmaları da araştırılıp hastalara ilişkin risk faktörleri de belirlenerek beta laktam ve karbapenem direncinden sorumlu izolatlara ilişkin epidemiyolojik veriler daha da kapsamlı bir şekilde ortaya konabilir.

Anahtar Sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, karbapenemaz, moleküler epidemiyoloji, PFGE, sınıf 1 integron

SUMMARY

Evaluation of epidemiologic features of A*cinetobacter baumannii* isolated from clinical samples

Acinetobacter baumannii is a significant cause of hospital acquired infections which raises the rate of mortality and morbidity in health care settings, especially in Intensive Care Units. This non-fermantative, oxidase-negative, gram-negative aerobic cocobacillus may be isolated from various opportunistic infections such as pneumonia, bacteremia, urinary track infection, wound infection and meningitis.

The aim of this study was to evaluate the clonal relationship and epidemiologic features of 201 *Acinetobacter* strains, isolated from various specimens of hospitalized patients between April 2010 and December 2011, at the clinical microbiology laboratuary of Ankara University Medical Faculty of İbn-i Sina Hospital.

Identification of isolated *A. baumannii* and antibiotic susceptibility patterns were performed by Vitek 2 (bioMérieux.S.A,France) and BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) systems. In this study, amikacin, ciprofloxacin, tetracycline, sulbactam/ampiciline, trimethoprim/sulfamethoxazole, ceftazidime, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, cefepime and colistin were used as antimicrobial agents. It was seen that *A. baumannii* was resistant to many of the antimicrobials however colistin was the most susceptible agent against *Acinetobacter* isolates and 189 of 201 collected samples during the study period were found susceptible to colistin. In addition, it was determined that *A. baumannii* isolates were resistant to beta-lactam antibiotics. In our study when we compared ampicilin-sulbactam and cefoperazon-sulbactam , it was seen that cefoperazon-sulbactam was more susceptible. The susceptibilities of levofloxacin, ciprofloxacin, amicasin and gentamicin found as %2,5, %3, %32 and %7,5 respectively.

Enzymatic mechanisms and integron carrier elements causing carbapenem resistance were searched by the PCR method. The genes encoding metallo beta-lactamases (MBL) production were absent, while OXA genes were present in different rates (OXA-51 %100; OXA-23 %91,5; OXA-58 %7; OXA-24 %2). Because PER-1 is common in Turkey, its presence was analysed. Class 1 integrons were examined based on the ability to capture genes causing resistance, it was found present at the rate of %55,7.

The clonal relationship of *Acinetobacter* isolates was analysed by the pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) method, which is defined as the gold standard of epidemiological typing. In the PFGE analysis of *A. baumannii* isolates four different

major clons were found. No common epidemic isolates were found. OXA-23 was determined in Genotype A isolates at a rate of %93' (n=27) and in other genotypes %100.

With this study, it is shown that OXA genes especially together with OXA-51 has a significant role in *A. baumannii* carbapenem resistance; the multi-drug antibiotic resistance is still a major problem in infections with this bacteria. Genes causing resistance and epidemiological data relevant to integrons having a role in the transfer those genes were presented. Various enzymatic mchanisms causing beta-lactam resistance and epidemiological relationship between isolates have been observed.

As a result, it is obvious that multidrug resistant *A. baumannii* isolates also quite common in our hospital. The epidemiologic data relevant to resistance mechanisms caused by this bacteria is supposed to be helpful for the prospective studies and treatment methods of our hospital. As a continue of this study, in our hospital, non enzymatic mechanisms may be researched and risk factors of patients can be determined to evaculate their relationship with *Acinetobacter* clones, thus a comprehensive epidemiologic data relevant to those isolates with beta-lactam and carbapenem resistance can be presented.

Key Words: *Acinetobacter baumannii,* carbapenemase, molecular epidemiology, PFGE, class 1 integron

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 Clinical Microbiology,* **31**:2812-2815.

Agodil A, Zarrilli R, Barchitta M (2006). Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital. *Clinical Microbiology and Infection,* **12(3):**241-7.

Agodil A, Zarrilli R, BarchittaM, Anzaldil 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.

Aktaş, Z., C. Bal, K. Midilli, L. Poirel, P. Nordmann. (2006). First IMP-1- producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clinical Microbiology and Infection.* **12**:695.

Aktaş Z, Kayacan CB. (2008). Investigation of metallo-ß-lactamase producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* by E-test, disk synergy and PCR. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases***, 40(4):**320-5.

Allen DM, Hartman BJ. (2000). *Acinetobacter* Species. In:Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Mandell,Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. (5^{th} ed). Philadelphia, Churchill Livingstone. **(2) 2339**-2344.

Andrei A, Zervos M.J. (2006). The Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine,* **130:** 662-668.

Anton Y. Peleg, Harald Seifert, David L. Paterson. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen *Clinical Microbiology Reviews,* **21:** 538-582.

Anton Y. Peleg, M.B, B.S, M.P.H, David C. Hooper, (2010). M.D.Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *The new england journal of medicine*. **74:** 2055- 2060.

Appleman, M. D., H. Belzberg, D. M. Citron, P. N. Heseltine, A. E. Yellin, J. Murray, T. V. Berne. (2000). In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **44:** 1035- 1040.

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

Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. (2004). Yatan Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* Suşlarının Karbapenemlere ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Ankem dergisi***, 18(3):**145-148.

Arıkan Akan Ö (2003). *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direnci: 2002 yılı İbni Sina Hastanesi verileri. *Mikrobiyoloji Bülteni,* **37(4):** 241-6.

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

Ayan M, Durmaz R, Aktaş E, Durmaz B. (2003). Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *Journal of Hospital Infection*, **54**: 39-45.

Ayats J., Corbella X, Ardanuy C., Dominguez M.A., Ricart A., Ariza J., Martin R., Linares J. (1997). Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and

digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *Journal of Hospital Infection*, **37**:287-295.

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.

Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Turk Arıbaş E, Erayman İ. (2010). Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Dergisi*, **24**: 28-33.

Bartual S.G., Seifert H., Hippler C., Luzon M.A.D., Wisplinghoff H., Rodriguez-Valera F. (2005). Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**:7382-4390.

Baumann, P. (1968). Isolation of *Acinetobacter* from soil and water. *Journal of Bacteriology*, **96**: 39-42.

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.

Beggs CB, Kerr KG, Snelling AM, Sleigh PA. (2006). *Acinetobacter* spp. and the Clinical Environment. *Indoor and Built Environment*, **15**:19-24.

Bergogne-Berezin E., Towner K.J. (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. *Clinical Microbiology Rewievs*, **15**:148-165.

Bernards A.T., Harinck H.I., Dijkshoorn L., van der Rejiden T.J.K., van den Broek P.J. (2004). Persistent *Acinetobacter baumannii* ? Look inside your medical equipment. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **25**: 1002- 1004.

Bernards, A. T., J. van der Toorn, C. P. van Boven, and L. Dijkshoorn. (1996). Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. Eur. *Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **15**: 303-308.

Biendo M, Laurans G, Lefebvre J. F, Daoudi F, Eb F. (1999). Epidemiological Study of an *Acinetobacter baumannii* Outbreak by Using a Combination of Antibiotyping and Ribotyping. *Journal of Clinical Microbiology*, July, s. **13**:2170-2175.

Bou, G., G. Cervero, M. A. Dominguez, C. Quereda, and J. Martinez- Beltran. (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 ß-lactamases. *Journal of Clinical Microbiology,* **38**: 3299-3305.

Bou G., Cervero G., Dominguez M.A., Quereda C., Martinez-Beltran J. (2000). PCRbased DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis charecterization of a nosocomial outbreak caused by imipenemand meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii. Clinical Microbiology and Infection*, **6**:635-643.

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

Bou G, Oliver A, Martı´nez-Beltra´n J. (2000). OXA-24, a novel class D b-lactamase with carbapenemase activity in an Acinetobacter baumannii clinical strain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **44**: 1556–61.

Bouvet, P. J., P. A. Grimont. (1987). Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur Microbiology,* **138**: 569-578.

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

Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. (2012). Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* doi:**10**.1093/jac/dks084

Canan Külah, Elif Aktaş, Füsun Cömert, Nagihan Özlü, Işın Akyar ve Handan Ankaralı. (2009). Detecting imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* by automated systems (BD Phoenix, Microscan WalkAway, Vitek 2); high error rates with Microscan WalkAway. *BMC Infectious Diseases,* **9**:30 doi:10.1186/1471-2334-9-30

Chang, H. C., Y. F. Wei, L. Dijkshoorn, M. Vaneechoutte, C. T. Tang, T. C. Chang. (2005). Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *Journal of Clinical Microbiology,* **43**: 1632-1639.

Chastre J. (2003). Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine,* 24:number **1**: 69-77.

Chen H.P, Lai C.H, Chan Y.J, Chen T.L, Liu C.Y, Fung C.P, Liu C.Y. (2005). Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Gospodarek,* **37**: 669-/675.

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

Chu, Y. W., C. M. Leung, E. T. Houang, K. C. Ng, C. B. Leung, H. Y. Leung, A. F. Cheng. **(**1999). Skin carriage of acinetobacters in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*, **37:**2962–2967.

Cisneros JM, Rodríguez-Bario J (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter* baumannii: epidemiology, clinical features and treatment, *Clinical Microbiology and Infection*, **8(11):**687-93.

CLSI (2010). Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA

Coelho J, Woodford N, Afzal-Shah M, Livermore D. (2006). Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents,.*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50(2):**756-68.

Corrigan, K. M., N. Y. Harmis, M. D. Willcox. (2001). Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea*, **20:** 463-466.

Crnich CJ, Safdar N, Maki DG. (2005). The Role of the Intensive Care Unit Environment inthe Pathogenesis and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care June*, vol **50** No 6.

Çakar, A**. (**2005). Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde ayrıstırılan *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo-ß-laktamaz enziminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Programı Doktora Tezi, Ankara,**.**

Çalangu S. (2002). Hastane enfeksiyonlarının Önemi. *Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Hastane enfeksiyonları*, **193**-198.

Çaylan R. (2003). Çok ilaca dirençli hastane kökenli Gram negatif nonfermentatif bakteriler: Ülkemizdeki durum, tedavi ve kontrol politikaları. *Klimik Dergisi,* **16** (Özel sayı): 18-20.

D'Agata E.M.C., Thayer V., Schaffner W. (2000). An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: The importance of cross-transmission. *Infection Control and Hospital Epidemiology,* **21**: 588-591.

Davis KA, Moran KA, McAllister K, Gray PJ. (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerging Infectious Diseases,* **11**: 1218–24.

Derbentli Ş. Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S (2002). Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisinde moleküler yöntemlerin yeri. İstanbul: *Türk mikrobiyoloji cemiyeti yayın,* s.6–13.

Duenas Diez AI, Bratos Perez MA, Eiros Bouza JM (2004). Susceptibility of the *Acinetobacter calcoaceticus-A.baumannii* complex to imipenem, meropenem, sulbactam and colistin. *International Journal of Antimicrobial Agents,* **23**: 487-93.

Durmaz B, Durmaz R. Pulsed Field Gel Electrophoresis, s.161-168, Durmaz R. (ed) Uygulamali Moleküler Mikrobiyoloji. Nobel Tip Kitabevi, Çapa, İstanbul.

Dolzani, L., E. Tonin, C. Lagatolla, L. Prandin, C. Monti-Bragadin. (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.

Dünya Sağlık Örgütü (2002). Prevention of hospital-acquired infections

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.

Ehrenstein, B. A. T. Bernards, L. Dijkshoorn, P. Gerner-Smidt, K. J. Towner, P. J. Bouvet, F. D. Daschner, H. Grundmann. (1996). *Acinetobacter* species identification by using tRNA spacer fingerprinting. *Journal of Clinical Microbiology,* **34:**2414-2420.

El Shafiea S.S, Alishaqb M, Garcia M.L. (2004). Investigation of an outbreak of multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* in trauma intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, **56**, 101-105.

Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ (2006). Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklenebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılığın değerlendirmesi, *Osmangazi Tıp Derg,* **28(3):**135-46.

Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z (2002). Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci, *Hastane İnfeksiyon Dergisi,* **6(1):**19-23.

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

Fernandez-Cuenca, F. L. Martinez-Martinez, M. C. Conejo, J. A. Ayala, E. J. Perea, and A. Pascual. (2003). Relationship between ß-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.

Fernandez-Cuenca F, Pascual A, Ribera A (2004). Diversidad clonaly sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales espanoles . Estudio multicentrico nacional: proyecto GEIH- Ab 2000, *Enferma Infecc Microbiol Clin*, **22(5):**267-71.

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 JM, 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 and Hospital Epidemiology*, **27**:647-653.

Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (2007). *Acinetobacter*, Stenotrophomonas and Similar Organism. In: Bailey and Scottt's Diagnostic Microbiology . (12^{th}Ed). Missouuri, Mosby Elsevier.334- 339.

Fournier, P. E., D. Vallenet, V. Barbe, S. Audic, H. Ogata, L. Poirel, H. Richet, C. Robert, S. Mangenot, C. Abergel, P. Nordmann, J. Weissenbach, D. Raoult, and J. M. Claverie. (2006). Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter* baumannii. *PLoS Genet*. **2**:e7.

Foxman B, Riley L. (2001). Molecular Epidemiology: Focus on Infection . *American Journal of Epidemiology*, **153**: 1135-41.

G.Gacar, K. Midilli, F. Kolayli, K. Ergen, S. Gundes, S. Hosoglu (2005). Genetic and enzymatic properties of metallo-β-lactamase VIM-5 from a clinical isolate of

Enterobacter cloacae. Antimicrobial Agents and Chemotherapyapy, **49**: pp. 4400–4403.

Gales, A. C., R. N. Jones, H. S. Sader. (2006). Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gramnegative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clinical Microbiology and Infection,* **12**: 315-321.

Gales, A. C., A. O. Reis, R. N. Jones. (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.

Gardiner, K. (1991.). Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *Analytical Chemistry,* **63**: 658-665.

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

Gaur A, Prakash P, Anupurba S (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,* **29**: 446-50.

Gazı H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. (2005). Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünıitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında İn-vitro Antibiyotik Direnci. *Ankem Dergisi,* **19(3):**115-118.

Gazi H, Tünger Ö, Vural Ş, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S (2007). Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri, *Türk Mikrobiyol Ceiyeti Dergisi*, **37(1):**11-4.

Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W. (1991). Imipenem resistance in Acinetobacter baumanii is due to altered penicillin-binding proteins, *Chemotherap,* **37(6):**405-12.

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

Gerner-Smidt, P., I. Tjernberg, and J. Ursing. (1991). Reliability of phenotypic tests for identification of Acinetobacter species. *Journal of Clinical Microbiolog*, **29**:277–282.

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.

Gibb, A. Tribudharat, C., Moore, R., Louie, T., Krulicki, W., Livermore, D., Palepou, M. **(**2002). Woodford, N. Nosocomial outbreak of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new *blaIMP* allele, *blaIMP-7*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46:** 255-258.

Goering R.V, Tekeli A. (2006). Pulsed Field Gel Electroforesis Persing HD, Smith TF, Tenover FC, White TJ. (eds). Moleküler Mikrobiyoloji Tanı Prensipleri ve Uygulamaları. Palme Yayıncılık, Ankara

Goering R.V, Tenover F.C. (1997). Epidemiological Interpretation of Chromosomal Macro-Restriction Fragment Patterns Analyzed by Pulsed-Field Gel Electrophoresis. *Journalof Clinical Microbiology*, Sept., s. **2432**-2433.

Gordon NC, Wareham DW. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter* baumannii: mechanisms of virulence and resistance, *International Journal of Antimicrobial Agents,* **35(3):**219-26.

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.

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

Gu, B., M. Tong, W. Zhao, G. Liu, M. Ning, S. Pan, W. Zhao. (2007). Prevalence and characterization of class I integrons among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates from patients in Nanjing, China. *Journal of Clinical Microbiology,* **45**: 241-243.

Guardabassi, L., L. Dijkshoorn, J. M. Collard, J. E. Olsen, A. Dalsgaard. (2000). Distribution and in-vitro transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic *Acinetobacter* strains. *Journal of Medical Microbiology,* **49**: 929-936.

Gür D, Korten V, Ünal S, Deshpande LM, Castanheira M. (2008). Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program sites. *Journal of Medical Microbiology*, **57**:1529-32.

Gürler N, Öngen B, Kurtay Demir F, Öksüz L, Karayay S, Töreci K (2000). 1999 yılında cerahat, yara sürüntüsü ve benzeri örneklerden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları (özet). *Ankem Dergisi,* **14**:(2):161.

H, Dijkshoorn L. (2005). Standardization and Interlaboratory Reproducibility Assessment of Pulsed-Field Gel Electrophoresis-Generated Fingerprints of *Acinetobacter baumannii. Journal of Clinical Microbiology,* Sept., s. **4328**-4335.

Hanlon G.W. (2005). The emergence of mıltidrug resistant *Acinetobacter* species: a major concern in the hospital setting. *Letters in applied Microbiology,* **41**: 375-378.

Héritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. (2005). Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter* baumannii, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **49(8):**3198-202.

Higgins P.G, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. (2004). Selection of topoisomerase mutations and overexpression of adeB mRNA transcripts during an outbreak of *Acinetobacter baumannii. Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **54**: 821-823.

Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Taley JT, Illiams St. (1994). Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 9th (International) Ed. Baltimore: Williams and Wilkins:129

Houang, E. T., Y. W. Chu, W. S. Lo, K. Y. Chu, A. F. Cheng. (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.

Hujer, K. M., A. M. Hujer, E. A. Hulten, S. Bajaksouzian, J. M. Adams, C. J. Donskey, D. J. Ecker, C. Massire, M. W. Eshoo, R. Sampath, J. M. Thomson, P. N. Rather, D. W. Craft, J. T. Fishbain, A. J. Ewell, M. R. Jacobs, D. L. Paterson, R. A. Bonomo. (2006). Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **50**:4114–4123.

Hujer, K. M., N. S. Hamza, A. M. Hujer, F. Perez, M. S. Helfand, C. R. Bethel, J. M. Thomson, V. E. Anderson, M. Barlow, L. B. Rice, F. C. Tenover, R. A. Bonomo. (2005). Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii*

cephalosporinase, ADC-7 ß-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **49**: 2941- 2948.

İnan D, Saba R, Gunseren F, Ongut G, Turhan O, YalcinA.N, Mamikoglu L. (2005). Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *BMC Infectious Diseases***, 5**:5.

İnan D, Saba R, Yalçın A.N, Yılmaz M, Ongut G. Ramazanoglu A, Mamikoglu L.(2006). Device-Associated Nosocomial Infection Rates in Turkish Medical-Surgical Intensive Care Units. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **27**: 343-348.

Janssen, P. K. Maquelin, R. Coopman, I. Tjernberg, P. Bouvet, K. Kersters, and L. Dijkshoorn. (1997). Discrimination of *Acinetobacter* genomic species by AFLP fingerprinting. *International Journal of Systematic Bacteriology,* **47**: 1179-1187.

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

Johannes G. M. Koeleman, Jeroen Stoof, Madelon W. Van Der Bijl, Christina M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, and Paul H. M. Savelkoul. (2001) Identification of Epidemic Strains of *Acinetobacter baumannii* by Integrase Gene PCR *Journal of Clinical Microbiology,* **39**: 8-13.

Johnson, E. N., T. C. Burns, R. A. Hayda, D. R. Hospenthal, C. K. Murray. (2007). Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clinical Infectious Diseases,* **45**: 409-415.

Joly-Guillo ML, Valléé E, Bergogne-Bérézin E, Philippon A (1988). Distribution of beta-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of Acine-tobacter calcoaceticus, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **22(5):**597-604.

Kahlmeter, G., D. F. Brown, F. W. Goldstein, A. P. MacGowan, J. W. Mouton, I. Odenholt, A. Rodloff, C. J. Soussy, M. Steinbakk, F. Soriano. (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.

Karsligil T, Balci I, Zer Y (2004). Antibacterial sensitivity of *Acinetobacter* strains isolated from nosocomial infections, *The Journal of International Medical Research*, **32(4):** 436-41.

Katsaragakis S, Markogiannakis H, Toutouzas KG (2008). *Acinetobacter baumannii* Infections in a Surgical Intensive Care Unit: Predictors of Multi-drug Resistance. *World Journal of Surgery,* **32**:1194–1202.

Kau, H. C., C. C. Tsai, S. C. Kao, W. M. Hsu, J. H. Liu. (2002). Corneal ulcer of the side port after phacoemulsification induced by *Acinetobacter baumannii. Journal of Cataract & Refractive Surgery,* **28**: 895-897.

Koeleman JGM, Stoof J, Van der Bijl M (2001). Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**: 8-13.

Marqué S, Poirel L, Héritier C (2005). Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *Journal of Clinical Microbiology*, **43(9):**4885-8.

Kolayli F, Gacar G, Karadenizli A, Sanic A, Vahaboğlu H (2005). The Study Group. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiology Letters,* **249**:241–5.

Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Jr.WC. (1997). Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5. Baski kitabinda. Philadelphia: Lippincott;. s. 253-320

Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai K, Kondo M, Susa T, Iwanaga M. (2006). Characterization of Salmonella Isolated in Okinawa, Japan. Jpn. *Journal of Infectious Diseases*, **59**:15- 19,

Kumarasamy Karthikeyan, M. A. Thirunarayan, Padma Krishnan (2010). Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **65**: 2253–2270.

Lanbaran N.S. (2001) Nazokomiyal *Acinetobacter baumannii* Kökenlerinde Antibiyotik Direnci ve Antimikrobiyal Sinerjizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

La Scola, B., V. A. Gundi, A. Khamis, D. Raoult. (2006). Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *Journal of Clinical Microbiolog*, **44**:827-832.

Laurent Poirel, Yusuf Yakupoğulları, Ahmet Kizirgil, Muruvvet Doğukan, Patrice Nordmann. (2009). VIM-5 metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas putida* from Turkey. *International Journal of Antimicrobial Agent,* **33(3):** 287.

Leblebicioğlu H, Rosenthal V.D, Arıkan A, Özgültekin A, Yalçın A.N, Koksal 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 JK, Lee YS, Park YK, Kim BS. (2005). Mutations in the gyrA and parC genes in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii in Korea, *Microbiology and Immunology*, **49(7):**647-53.

Lee, K., J. H. Yum, D. Yong, H. M. Lee, H. D. Kim, J. D. Docquier, G. M. Rossolini, Y. Chong. (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.

Lee K, Kim CK, Hong SG (2010). Characteristics of clinical isolates of *Acinetobacter* genomospecies 10 carrying two different metallo-beta-lactamases, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **36(3):**259-63.

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 75 *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. *Research in Microbiology*, **157**:360-366.

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

Levin AS, Gobara S, Mendes C.M.F,Cursino R, Sinto S. (2001). Environmental Contamination by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **22**: 717-720

Lim S.M, R. Webb S. A. (2005). Nosocomial bacterial infections in Intensive Care Units. I: Organisms and mechanisms of antibiotic resistance, *Anaesthesia*, **60**, s. 887–902.

Limansky, A. S., M. A. Mussi, and A. M. Viale. (2002). Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *Journal of Clinical Microbiology,* **40**: 4776-4778.

Liu SY, Lin JY, Chu C, Su LH, Lin TY, Chiu CH. (2006). Integron-associated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from a regional hospital in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents,* **27**: 81-4.

Looveren VM, Goossens H, (2004). ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical Microbiology and Infection.*;**10**:684–704. Bonomo AR, Szabo D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas* aeruginosa. *Clinical Infectious Diseases,* **43**:49-56.

Magnet, S., P. Courvalin, T. Lambert. (2001). Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **45**: 3375-3380.

Marchand, I., L. Damier-Piolle, P. Courvalin, T. Lambert. (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.

Margarıta M. Navıa, Joaquım Ruız, ve Jordı Vıla (2002). Characterization of an Integron Carrying a New Class D *b*-Lactamase (OXA-37) in *Acinetobacter baumannii. Microbial Drug Resıstance,* Volume **8**, Number 4,

Marque, S. L. Poirel, C. Heritier, S. Brisse, M. D. Blasco, R. Filip, G. Coman, T. Naas, P. Nordmann. (2005). Regional occurrence of plasmidmediated 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,* **29**: 1133-1137.

Munoz-Price L, Weinstein R. (2008). *Acinetobacter* Infection. *The New England Journal of Medicine,* **358**:1271-81.

Murray, C. K., S. A. Roop, D. R. Hospenthal, D. P. Dooley, K. Wenner, J. Hammock, N. Taufen, and E. Gourdine. (2006). Bacteriology of war wounds at the time of injury. *Military Medicine,* **171**: 826-829.

Mushtaq, S., Y. Ge, D. M. Livermore. (2004). Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized ß-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 4**8**: 1313-1319.

Naas, T., P. Bogaerts, C. Bauraing, Y. Degheldre, Y. Glupczynski, and P. Nordmann. (2006). Emergence of PER and VEB extended-spectrum beta- lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J. Antimicrob. Chemother,* **58**:178–182.

Nordmann P, Poirel L, Toleman MA (2011). How To Detect NDM-1 Producers. *Journal of clinical microbiology*, Feb., p. **718**–721

Oh JY, Kim KS, Jeong YW (2002). Epidemiological typing and prevalence of integrons in multiresistant *Acinetobacter* strains. *APMIS*, **110**: 247-52.

Olut, A. I., E. Erkek. (2005). Early prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter baumannii*: a case report and brief review of the literature. Scand. *Journal of Infectious Diseases*, **37**: 919-921.

Ozgumus OB, Caylan R, Tosun I, Sandalli C, Aydin K, Koksal I. (2007). Molecular Epidemiology of Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Carrying IMP-1 Metallo-*β*-Lactamase Gene in a University Hospital in Turkey. *Microbial Drug Resistance,* **13(3):** 191-198.

Park D.R. (2005). The Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respiratory Care,* June Vol **50** No 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.

Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG.(1993). ARI-1: Beta-lactamase-mediated imipenem resistance in Acinetobacter baumannii, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2(2):**81-7.

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

Peterson, A. A., S. W. Fesik, and E. J. McGroarty. (1987). Decreased binding of antibiotics to lipopolysaccharides from polymyxin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium. Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **31**: 230-237.

Pfaller M.A. (1999). Molecular Epidemiology in the Care of Patients. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine,* **123**: 1007-1010.

Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E. (2011). Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2011. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* **66**: 1998–2001.

Poirel, L., A. Karim, A. Mercat, I. Le Thomas, H. Vahaboğlu, C. Richard, and P. Nordmann. (1999). Extended-spectrum beta-lactamase-producing strain of *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* **43**:157–158.

Poirel L, Marqué S, Héritier C, Segonds C, Chabanon G, Nordmann P. (2005). OXA-58, a novel class D {beta}-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter* baumannii. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **49(1):**202-8.

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

Poirel L, Ozdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. (2012). NDM-1-producing *Klebsiella* pneumoniae now in Turkey. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* **56(5):**2784-5. Epub Mar 5.

Poole K. (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria, *Clinical Microbiology and Infection*, **10(1):**12-26.

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.

Rıza Durmaz. (2004). İnfeksiyon Kontrolünde Moleküler Yöntemlerin Yeri Nedir? 31. Türk Mikrobiyoloji Kongre kitabı, 77-79.

Ribera A., Ruiz J., Vila J. (2003). Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**: 2310-2312.

Riccio, M. L., N. Franceschini, L. Boschi, B. Caravelli, G. Cornaglia, R. Fontana, G. Amicosante, G. M. Rossolini. (2000). Characterization of the metallo-ß-lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of *bla*(IMP) allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**: 1229-1235.

Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.(2000). Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **21**: 510-515.

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. J*ournal 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., s. **929**-937.

Rosenthal V.D, Guzmán S, Crnich C. (2004). Device-Associated Nosocomial Infection Rates In Intensive Care Units Of Argentina. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **25**: 251-255.

Ruiz J, Navia MM, Casals C, Sierra JM, De Anta MTJ, Vila J. (2003). Integron-mediated antibiotic resistance İn *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, **9**: 907-11.

Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. (2006). Accuracy of Three Automated Systems (MicroScan WalkAway,VITEK and VITEK 2) for Susceptibility Testing of

Pseudomonas aeruginosa against Five Broad-Spectrum Beta-Lactam Agents. *Journal of Clinical Microbiolgy*, **44**:1101-1104.

Sambrook, J, Fritsch, E. F. & Maniatis, T. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory. Manual, 2nd edn. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA.

Scott P, Deye G, Srinivasan A. (2007). An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clinical Infectious Diseases*, **44**: 1577–84.

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

Seifert, H., L. Dolzani, R. Bressan, T. van der Reijden, B. van Strijen, D. Stefanik, H. Heersma, L. Dijkshoorn. **(**2005). Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresisgenerated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology,* **43:** 4328–4335.

Seifert H., Schulze A., Baginski R., Pulverer G. (1994). Comparison of four different metods for epidemiologic typing of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Clinical Microbiology*, **32**: 1816-1819.

Seifert H., Schulze A., Bagınski R., Pulverer G. (1994). Plasmid DNA fingerprinting of *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter* baumannii. *Journal of Clinical Microbiology*, **32**:82-86.

Sesli Çetin E, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Aridoğan B. (2006). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi,* **20(4):**202-205.

Shaw M.J, (2005). Ventilator-associated pneumonia, Lippincott Williams & Wilkins. 1070-5287

Silbert S., Pfaller M.A., Hollis R.J., Barth A.L., Sader H.S. (2004). Evaluation of three molecular typing techniques for nonfermentative Gram-negative bacilli. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **25**:847-851.

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

Singh A, Goering R.V, Simjee S, Foley S.L, Zervos M.J. (2006). Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. *Clinical Microbiology Reviews,* July, s. **512**–530.

Smith PW, Massanari RM (1977). Room humidifiers as the source of *Acinetobacter* infections. J*ournal of the American Medical Association,* **237(8):**795-7.

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

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

Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M (2003). Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi, *Ankem Dergisi*, **17(1):**1-6.

Tenover, F.C, Arbeit R. D, Goering R. V, Mickelsen P. A, Murray B. E, Persing D. H, Swaminathan B. (1995). Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology,* **33**:2233-2239

Tognim MC, Andrade SS, Silbert S, Gales AC, Jones RN, Sader HS (2004). Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *International Journal of Infectious Diseases*, **8(5):**284-91.

Toleman MA, Jones RN, Walsh TR. **(**2004). Hospital outbreak of an imipenemresistant VIM-2 encoding *Acinetobacter* DNA group 14TU strain in a German teaching hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, **10**(Suppl 3):48.

Toleman, M.A., D.M.C. Bennett, H. Sader, and T.R. Walsh. **(**2005). Genetic characterization of the IMP-1 metallo-β-lactamase gene in Enterobacter cloacae strains from Turkey. *Clinical Microbiology and Infection,* **11**(Suppl 2):P414, 101.

Towner JK. (2008). *Acinetobacter* molecular biology, "Gerischer U (ed). Molecular Basis of Antibiotic Resistance in *Acinetobacter*" kitabında s.321-43, Caistr Academic Press, Norfolk, UK

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

Tsakris A, Ikonomidis A, Pournaras S (2006). VIM-1 metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter* baumannii. *Emerging Infectious Diseases,* **12(6):**981-3.

Tsakris A, Pantazi A, Pournaras S, Maniatis A, Polyzou A,Sofianou D. (2000). Pseudo-Outbreak of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannnii* Resulting from

False Susceptibility Testing by a Rapid Automated System. *Journal of Clinical Microbiolgy*, **38**:3505-3507.

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

Turton JF, Ward ME, Woodford N (2006). The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter* baumannii. *FEMS Microbiology Letters*, **258(1):**72-7.

Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. (2006). Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *Journal of Clinical Microbiology*, **44(8):**2974-6.

Tysall, L., Stockdale, M,W., Chadwick, P.R., Palepou, M.F., Towner, K.J., Livermore, D.M., Woodford, N. (2002). IMP-1 carbapenemase detected in an *Acinetobacter baumannii* clinical isolate from the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **49**: 217-218.

Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. (2003). Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii. Clinical Infectious Diseases*, **36(10):**1268-1274.

Vahaboğlu H, Budak F, Kasap M (2006). High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **58(3):**537-42.

Vahaboğlu, H., Ozturk, R., Aygun, G., Coskunkan, F., Yaman, A., Kaygusuz, A., Leblebicioglu, H., Balik, I., Aydin, K. Otkun, M. (1997). Widespread detection of

PER-1-type extendedspectrum b-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**, 2265–2269.

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

Vaneechoutte, M., L. Dijkshoorn, I. Tjernberg, A. Elaichouni, P. de Vos, G. Claeys, and G. Verschraegen. (1995). Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, **33**: 11-15.

Villegas MV, Hartstein AI. (2003). *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **24(4):**284-295.

Villers D, Espaze E, Coste-Byrel M (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Annals of Internal Medicine*, **129(3)**182-9.

Von-Graevenitz A. (1995). *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* and other nonfermentatives. In: Murray P.(ed.) Manual of Clinical Microbiology 6th ed. ASM Pres, Washington; 520-532

Yalçin A.N. (2003). Socioeconomic Burden Nosocomial Infections. *Indian Journal of Medical Sciences,* Vol. **57** No.10, October

Yaylı G, Aksoy S (2003). Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, **33(1):**61-3.

Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D (2006). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *Ankem Dergisi*, **20(2):**107-10.

Yong D, Choi YS, Roh KH (2006). Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and Enterobacteriaceae from Korea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50(5):**1884-6.

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

Yoon, J., C. Urban, C. Terzian, N. Mariano, and J. J. Rahal. (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.

Walther-rasmussen, J. & HOIBY, n. (2006) OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57:**373-83.

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

Weinbren M.J., Johnson A.P., Kaufmann M.E., Livermore D. (1998). *Acinetobacter* spp. isolates with reduced susceptibilities to carbapenems in a UK burns unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **41**: 574-576

Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H (1997). Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *Journal of Clinical Microbiology*, **35(6):**1394-7.

White RL, Kays MB, Friedrich LV, Brown EW, Koonce JR (1991). Pseudoresistance of *Pseudomonas aeruginosa* resulting from degradation of imipenem in an automated susceptibility testing system with predried panels. *Journal of Clinical Microbiology*, **29**:398-400.

Whitman, T. J. (2007). Infection control challenges related to war wound infections in the ICU setting. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery,* **62**: S53.

Wisplinghoff H, Decker M, Haefs C, Krut O, Plum G, Seifert H. (2003). Mutations in gyrA and parC associated with resistance to fluoroquinolones in epidemiologically defined clinical strains of *Acinetobacter baumannii. Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **51**: 177-180.

Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM (2006). Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp.. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **27(4):**351-3.

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