



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOĞUL DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
İZOLATLARINDA TİGESİKLİN, KOLİSTİN VE
POLİMİKSİN DİRENCİNİN SAPTANMASINDA
DİSK DİFÜZYON, E TEST VE BROTH
MİKRODİLÜSYON YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatma Ebru ÖZGÜR AKIN
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşen BAYRAM
MART 2009**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOĞUL DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII*
İZOLATLARINDA TİGESİKLİN, KOLİSTİN VE
POLİMİKSİN DİRENCİNİN SAPTANMASINDA
DİSK DİFÜZYON, E TEST VE BROTH
MİKRODİLÜSYON YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Ebru ÖZGÜR AKIN
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşen BAYRAM

I. ÖNSÖZ

Beni bugünlere getiren; hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini, sevgilerini, esirgemeyen; başarı ya da başarısızlığımda hep yanımda olan; kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli anne ve babama,

Hayatımın neşe kaynakları ve en vefakar dostlarım olan canım kardeşlerim Neşe, Burcu ve gelecekte çok iyi bir doktor olacağına inandığım, tezimde çok büyük katkıları olan küçük kardeşim Mustafa Mert'e,

Hayat arkadaşım; sevgili eşim Nafi'ye,

İşim uğruna ona zaman ayıramamama rağmen beni sevmekten vazgeçmeyen, hayatımın anlamı biricik kızım Sude'ye,

Uzmanlık eğitim süreci içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. İclal BALCI' ya,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışma aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta tez danışman hocam Doç. Dr. Ayşen BAYRAM olmak üzere hocalarım Doç.Dr.Tekin KARSLIGİL ve Yard. Doç.Dr.Fahriye EKŞİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve tezimin çalışmalarında benden yardımlarını esirgemeyen başta Uzm.Dr.Yasemin ZER, asistan arkadaşlarım ve tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Katkılarından dolayı Wyeth İlaçları A.Ş. firmasına teşekkür ederim.

Dr.F. Ebru ÖZGÜR AKIN

Gaziantep 2009

II.İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
I.ÖNSÖZ.....	i
II.İÇİNDEKİLER.....	ii
III.ÖZET.....	v
IV.ABSTRACT.....	vii
V.KISALTMALAR.....	ix
VI.TABLO LİSTESİ.....	xi
VII.RESİM LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 <i>Acinetobacter</i> Türleri.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Morfoloji, Kültür ve Biyokimyasal Özellikleri.....	4
2.4. Epidemiyoloji.....	6
2.5 Risk Faktörleri	7
2.6. Mevsimsel Çeşitlilik.....	7
2.7. Hastane Kaynaklı İnfeksiyonlar.....	7
2.8. Toplum Kaynaklı İnfeksiyonlar.....	8
2.9. Patogenez	9
2.10. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarında Klinik Tablo.....	9
2.10.1.Solunum Yolları İnfeksiyonları	10
2.10.2. Bakteriyemi	11
2.10.3. Menenjit.....	11
2.10.4. Üriner Sistem İnfeksiyonları.....	12
2.10.5. Yumuşak Doku İnfeksiyonları.....	12
2.10.6.Diğer İnfeksiyonlar.....	12
2.11. Mortalite ve Morbidite.....	13
2.12. Klinik Antimikrobiyal Direnç	13
2.13. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	14
2.13.1.Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları:	15

2.13.2. Kinolonlara Karşı Direnç Mekanizmaları	17
2.13.3. Aminoglikozidlere Karşı Direnç Mekanizmaları	17
2.13.4. Tetrasiklinlere Karşı Direnç Mekanizmaları	18
2.13.5. Polimiksinlere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	18
2.13.6. Tigesiklin Direnci	19
2.13.7. Diğer Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları	19
2.14. <i>Acinetobacter</i> İnfeksiyonlarının Tedavisi	19
2.14.1. Beta-laktamaz İnhibitörleri ile Kombine Antibiyotikler	20
2.14.2. Antipsödomonal Penisilinler.....	21
2.14.3. Sefalosporinler.....	21
2.14.4. Karbapenemler.....	22
2.14.5. Kinolonlar.....	24
2.14.6. Aminoglikozidler.....	25
2.14.7. Polimiksinler.....	25
2.14.7.1. Polimiksin B.....	26
2.14.7.2. Kolistin (Polimiksin E).....	26
2.14.8. Tigesiklin.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Bakterilerin Tanımlanması	28
3.1.1. Konvansiyonel Yöntemler	28
3.1.2. Otomatize İdentifikasyon Yöntemi	28
3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri.....	29
3.2.1. Vitek 2 Sistemi.....	29
3.2.2. Disk Difüzyon Yöntemi.....	30
3.2.3. E Test Yöntemi.....	32
3.2.4. Broth Mikrodilüsyon Yöntemi.....	33
3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR.....	63

III. ÖZET

ÇOĞUL DİRENÇLİ *ACINETOBACTER BAUMANNII* İZOLATLARINDA TİGESİKLİN, KOLİSTİN VE POLİMİKSİN DİRENCİNİN SAPTANMASINDA DİSK DİFÜZYON, E TEST VE BROTH MİKRODİLÜSYON YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Fatma Ebru ÖZGÜR AKIN

Uzmanlık Tezi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ayşen BAYRAM

Mart 2009, 73 Sayfa

Hastane infeksiyonları morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, hastanede kalış süresini uzatması ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin başında *Acinetobacter* cinsi bakteriler gelmektedir.

Günümüzde *Acinetobacter baumannii* suşlarına bağlı olarak oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin gittikçe daha sık infeksiyon etkeni olması ve antimikrobiyal direnç oranlarının artması tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir.

Çoğul antimikrobiyal direnç, polimiksinler gibi eski ve tigesiklin gibi yeni antibiyotiklerin araştırılıp geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Gram negatif bakterilerde gelişen çoğul direnç fenotipleri nedeniyle polipeptit yapılı bir antibiyotik olan kolistin (polimiksin E) önemi tekrar artmaya başlamıştır. Ancak, ülkemizde çoğul dirençli suşlara karşı bu antibiyotiğin etkinliğini bildiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Tigesiklin, *A.baumannii*'nin de içinde bulunduğu dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ümit veren yeni, yarı sentetik bir tetrasiklidir.

Bu çalışma, Eylül 2006 - Nisan 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden soyutlanan 200 adet *A. baumannii* kökeni ile yapılmıştır. Bakterilerin tanımlanması konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve tam otomatik bakteri identifikasyon sistemi (Vitek 2, bioMerieux, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. *Acinetobacter baumannii* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Çoğul ilaca dirençli olduğu saptanan 95 *Acinetobacter* suşunun kolistin, polimiksin B ve tigesikline karşı duyarlılıkları disk difüzyon, broth mikrodilüsyon ve E test yöntemleriyle test edilmiştir.

Disk difüzyon yöntemi ile test edilen çoğul dirençli suşların 95'i (%100) kolistine, 90'ı (%94.7) polimiksin B'ye, 83'ü (%87.3) tigesikline duyarlı bulunmuştur. Test edilen *Acinetobacter* izolatlarının E test yöntemi ile 95'i (%100) kolistine, 90'ı (%97.4) polimiksin B'ye, 72'si (%75.7) tigesikline duyarlı bulunmuştur. Broth mikrodilüsyon yönteminde ise suşların 95'i (%100) kolistine, 90'ı (%97.4) polimiksin B'ye, 86'sı (%90.5) tigesikline duyarlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, disk difüzyon, E test ve broth mikrodilüsyon yöntemlerini birbirleri ile karşılaştırdığımızda; E test ve broth mikrodilüsyon sonuçlarının disk difüzyona göre daha uyumlu olduğu gözlenmiştir. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin *Acinetobacter*'e karşı etkinliği oldukça yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter*, Kolistin, Polimiksin, Tigesiklin.

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF DISC DIFFUSION, E TEST AND BROTH MICRODILUTION METHODS FOR THE DETERMINATION OF RESISTANCE TO TIGECYCLIN, COLISTIN AND POLYMYXIN B BY MULTIPLE RESISTANT *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATES

Fatma Ebru OZGUR AKIN, M.D.

Residency Thesis

Department of Microbiology and Clinical Microbiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Aysen BAYRAM

March 2009, 73 Pages

Hospital infections are one of the most important health-care problems because of their high morbidity and mortality, increased length of hospital stay and the high cost of therapy.

In recent years, *Acinetobacter* species are the most frequently isolated nosocomial agents which are detected, especially in intensive care units.

Nowadays, the increasing resistance to antimicrobials which are used for treatment of infections caused by *Acinetobacter baumannii* species has become an important health problem in Turkey like the rest of the world.

The increase in both the frequency of infections caused by *Acinetobacter baumannii* and in its antimicrobial resistance made it necessary to investigate new treatment options and new drugs. The development of the resistance, made it necessary to search and improve old (e.g. polymyxins) and new antibiotics (e.g. tigecyclins). The importance of the polypeptide structured antibiotic colistin (polymyxin-E) has been increasing once more, because of the development of multiple resistance phenotypes in Gram negative bacteria. However, in our country, the number of studies that have investigated the activity of these antibiotics are limited. The new semisynthetic tetracycline, tigecyclin, is a promising drug for the treatment of infections caused by multiple resistant Gram negative bacteria including, *A. baumannii*.

This study was conducted on 200 *Acinetobacter* species which are isolated from various clinical samples sent to the Microbiology Laboratory of the

Gaziantep University of Research Hospital between September 2006 and April 2008. Identification of bacteria are made by using of conventional microbiological methods and automatized identification system for bacteria (Vitek 2, bioMerieux, France).

The in-vitro drug susceptibility of bacteria to antibiotics was determined by disc diffusion method under the guidelines of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibilities of colistin, tigecyclin and polymyxin B to 95 multiple resistance *Acinetobacter* species were tested with E test and broth microdilution methods. It is found that all of isolates were sensitive to colistin, 90 (94.7%) of them were sensitive to polymyxin and 83 (87.3%) of them sensitive to tigecyclin by disc diffusion method. All of the isolates (100%) were sensitive to colistin, 90 (97.4%) of them were sensitive to polymyxin and 72 (75.7%) of them were sensitive to tigecycline by E test method. All of the isolates were sensitive to colistin, 90 (97.4%) of them were sensitive to polymyxin and 86 (90.5%) of them were sensitive to tigecycline by broth microdilution method.

When we compared E test and broth microdilution methods, it was observed that their results were more concordant to each other than disc diffusion method. Activity of colistin, polymyxin B and tigecyclin to *Acinetobacter* species was found to be quite high.

Key Words: *Acinetobacter*, Colistin, Polymyxin B, Tigecycline.

KISALTMALAR

AMI: Amikasin

BMD: Broth Mikrodilüsyon

BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy

CAMHB: Katyon Ayarlı Mueller Hinton Broth

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CFP/SUL: Sefaperazon/Sulfametoksazol

CIP: Siprofloksasin

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CR-AB: Karbapenem Resistant *A. baumannii*

DD: Disk Difüzyon

DHP-1: Dihidropeptidaz-1

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

EDP: Energy Dependent Phase

EMB: Eosin Metilen Blue

EPIC: European Prevalence of Infection in Intensive Care

FDA: Food and Drug Administration

GSBL: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz

IMP: İmipenem

MBL: Metallo Beta-Laktamazlar

MDR: Multidrug Resistant

MDR-AB: Multidrug Resistant *A. baumannii*

MER: Meropenem

MHB: Mueller Hinton Broth

MIK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

MRSA: Metisilin Resistant *Staphylococcus aureus*

MYSTIC: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System

NPRS: The Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance

PBP: Penisilin Bağlayan Protein

PDR: Pan-drug Rezistans

PIP/TAZ: Piperasilin /Tazobaktam

SEF: Sefepim

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoksazol

VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni

YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

V.TABLO LİSTESİ

sayfa

Tablo 1. <i>Acinetobacter</i> türlerinde bulunan antibiyotik direnç mekanizmaları.....	15
Tablo 2. <i>A. baumannii</i> suşlarının CLSI tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları	31
Tablo 3. CLSI kriterlerine göre MİK yorumlama değerleri.....	34
Tablo 4. <i>A. baumannii</i> izolatlarının gönderildikleri kliniklere göre dağılımı.....	37
Tablo 5. <i>A. baumannii</i> izolatlarının soyutlandığı klinik örneklerle göre dağılımı.....	38
Tablo 6. <i>A. baumannii</i> suşlarının Vitek 2 sistemine göre antimikrobiyal duyarlılık sonuçları.....	39
Tablo 7. <i>A. baumannii</i> izolatlarının disk difüzyon yöntemine göre antimikrobiyal duyarlılık sonuçları.....	40
Tablo 8. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı etkinliğinin E-test ile gösterilmesi.....	41
Tablo 9. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı etkinliğinin broth mikrodilüsyon yöntemi ile gösterilmesi.....	42
Tablo 10. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı direnç oranlarının, disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile gösterilmesi	42
Tablo 11. Polimiksinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri karşılaştırması	43
Tablo 12. Polimiksinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının E-Test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması	43
Tablo 13. Tigesiklinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması.....	44
Tablo 14. Tigesiklinin <i>A. baumannii</i> 'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının E-Test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması	44
Tablo 15. Türkiye'de yapılmış olan çeşitli çalışmalarda <i>Acinetobacter</i> türlerinin izole edildiği örneklerin dağılımı.....	47

Tablo 16. Çok merkezli sürveyans çalışmalarında <i>A. baumannii</i> kökenlerinde antibiyotik duyarlılık oranları.....	49
---	----

VI.RESİM LİSTESİsayfa

Resim 1. <i>A. baumannii</i> 'nin kanlı besiyerindeki görünümü	4
Resim 2. <i>A. baumannii</i> 'nin kolistin, polimiksin B ve tigesikline duyarlılığının E-test yöntemiyle gösterilmesi	33
Resim 3. <i>A. baumannii</i> 'nin duyarlılığının broth mikrodilüsyon yöntemi ile gösterilmesi.....	35

GİRİŞ VE AMAÇ

Mikroorganizmalar yeryüzünün en eski canlılarıdır. Bunun en önemli nedeni değişen yaşam koşullarına hızla uyum sağlayabilme yetenekleridir. Bu yetenekleri sayesinde kendilerine karşı geliştirilen her yeni antibiyotikten kaçacak bir yol bulmaktadırlar. Sonuçta, infeksiyonlarla savaşta en önemli engel olan antibiyotiklere direnç sorunu ortaya çıkmaktadır.

Hastane infeksiyonları, modern bilim ve teknolojinin imkanlarını kullanarak sağlık hizmeti üreten, çok yataklı tedavi ünitelerinde hizmet kalitesini düşüren en önemli problem haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl 90.000'den fazla hastanın kaybedildiği hastane infeksiyonlarının, İngiltere'de yıllık olgu sayısının 100.000 kadar olduğu ve bu olguların en az 5000'inin kaybedildiği bildirilmektedir (1).

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, genellikle doğada saprofit olarak yaşamakta, ancak immün sistemi baskılanmış ve hastanede yatmakta olanlarda hastane infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar. İnsanda hastalık etkeni olarak en sık izole edilen nonfermenter bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu bakterilerle oluşan infeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan direncin artması nedeniyle tedavide güçlüklerle karşılaşmaktadır.

Antimikrobik maddelere karşı gelişen direnç günümüzde bütün insanlığı tehdit edecek düzeyde çok önemli bir sorundur. Birden fazla ilaca karşı dirençli kökenlerle gelişen hastane infeksiyonları hastanede kalış süresini ve ölüm oranlarını artırmakta ve oldukça fazla ek maliyet oluşmasına neden olmaktadır. Artık günümüzde sadece hastane kökenleri değil, toplumdan kazanılmış

kökenlerde de direnç önemli oranlarda artmakta bu olay sorunu daha da büyütüp ciddi boyutlara taşımaktadır.

Acinetobacter türleri, infeksiyon etkeni olarak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında üretilen Gram negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *P. aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır. *Acinetobacter* cinsi bakteriler antibiyotiklere karşı çoğul direnç geliştirmiş olmaları nedeniyle önemli hastane infeksiyonu etkenlerindendir. Çeşitli direnç mekanizmaları ile aminoglikozitler, sefalosporinler, kinolonlar ve imipeneme karşı direnç kazandıklarından sağaltımlarında güçlüklerle karşılaşmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'nin gittikçe daha sık infeksiyon etkeni olması ve antimikrobiyal direnç oranlarının artması tedavide yeni seçenek ilaçların araştırılmasını gerektirmiştir.

Son yıllarda çoklu dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu ve yüksek mortalite ile seyreden infeksiyonların prevelansındaki artış nedeniyle tıp literatüründe alternatif bir ajan olan kolistin gündeme gelmiştir. Kolistin, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter*'in çoğu suşlarına karşı bakterisidal etkili bir polimiksidir. Yetmişli yıllarda daha sıklıkla kullanılıyorken, potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanım tercihi azalan bir ilaç olan kolistin etkinliği hakkında değişik ülkelerden yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Ancak ülkemizde çoğul dirençli Gram negatif patojenlere karşı kolistin etkinliğini bildiren çalışma sayısı oldukça sınırlı olup, şimdiye dek pan-antibiyotik dirençli Gram negatif basillere karşı kolistin etkinliğini bildiren çalışma yapılmamıştır.

Tigesiklin, *A. baumannii*'nin de içinde bulunduğu dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde ümit veren yeni, yarı sentetik bir tetrasiklidir. Bu yeni ajan *Acinetobacter*'lere karşı da oldukça güçlü bir aktiviteye sahiptir.

Bu çalışmanın amacı, hastanede yatmakta olan hastalardan soyutlanan çoğul dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı polimiksin grubu antibiyotiklerden polimiksin E (kolistin) ve polimiksin B ile ülkemizde yeni kullanıma giren tigesiklinin invitro etkinliklerinin disk difüzyon, broth mikrodilüsyon ve E test yöntemleriyle araştırılıp, yöntemlerin birbiri ile uyumunun karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Acinetobacter türleri

Acinetobacter türleri çevresel olarak toprak, su ve atık sularda, daha önemlisi hastane ortamı florasında bulunabilirler. İnsanda ise derinin bakteriyel florasında özellikle aksilla, kasık, tırnak gibi nemli bölgelerde bulunmakla beraber oral kavite ve solunum yolunda da bulunabilmektedir (2).

Genellikle fırsatçı patojen olarak ifade edilirler ve son zamanlarda hastanede yatan hastalarda sepsisemi, pnömoni, yaraya bağlı sepsis, endokardit, menenjit, ürogenital yol, cerrahi alan infeksiyonu gibi birçok nozokomiyal infeksiyon salgınlarına neden oldukları bildirilmektedir. Hastanede yatan hastalarda fırsatçı olmalarına rağmen, toplumdan kazanılmış infeksiyonlara da sebep olurlar (3).

2.2.Tarihçe

Acinetobacter türleri arasında klinik örneklerden en sık soyutlanan tür *A. baumannii*'dir. Bu tür ilk olarak Beijerinck tarafından 1911'de izole edilmiş ve *Micrococcus calco-aceticus* olarak adlandırılmıştır (2). Daha sonra 1939 yılında DeBord'un Gram negatif kokobasilleri üretral örnekten izole etmesiyle birkaç isim daha almış, 1950'de *Acinetobacter* olarak tanımlanmaya başlanmıştır (4). *Acinetobacter* türleri günümüze kadar 15'in üzerinde farklı jenerik isimle adlandırılmıştır. Bunlardan en iyi bilinenleri *Bacterium anitratum*, *Herellea Vaginicola/Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* ve *Moraxella lwoffii*'dir. Taksonomik çalışmalar sonucu *Acinetobacter* cinsi günümüzde *Moraxella*,

Psychrobacter ve ilgili diğ er cinslerle birlikte *Moraxellaceae* ailesi içinde yer almaktadır (3).

2.3.Morfoloji, kültür ve biyokimyasal  zellikleri

Acinetobacter türleri *Neisseriaceae* ailesine dahilken, yapılan en son moleküler taksonomik çalışmalarla yeni bir aile olan *Moraxellaceae* ailesine dahil edilmiştir (5). Hareketsiz, Gram negatif ve sıklıkla diplokok şeklinde g r len nonfermentatif bakterilerdir. Ancak zaman zaman Gram pozitif olabilirler. Kanlı agarda 24 saat sonra gelişen kolonileri 1.0×1.5 ile 1.5×2.5 μm çapında, yarı saydam, opak ve konveks şekillidir (şekil 1). Basit besiyerlerinde  rerler.  oğ  suş en iyi MacConkey agarda soluk pembe renkte üremektedir. Üremek için herhangi bir üreme faktörüne ihtiyaç duymayıp, en iyi 30-35 C'de  rerler. Oksidaz negatif ve katalaz pozitifdir. *Acinetobacter baumannii* sakkarolitikdir ve karbondihidratlardan asit oluşturur (3).



Şekil 1. *Acinetobacter baumannii* 'nin kanlı besiyerindeki görünümü

Acinetobacter genusu içinde DNA-DNA hibridizasyon bazlı çalışmalarda 25 farklı genomik suş tanımlanmış olup, günümüzde bunların 17'si resmi olarak geçerli kabul edilmektedir. *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* klinik literatürde en sık rapor edilen suşlardır. Fenotipik karakterlerine göre *Acinetobacter* suşlarını birbirinden ayırmak zor olduğundan sıklıkla *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii complex* terimi kullanılmaktadır (6).

Virulans potansiyelleri düşük olduğundan bağışıklık sistemi normal olanlarda infeksiyon oluşturma olasılığı oldukça düşüktür. Asidik pH'da ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin endotoksijenik özelliği çok az bilinmektedir. *Acinetobacter* sepsisinin semptomlarından invivo endotoksin üretimi sorumludur. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli virulans faktörlerindendir. Bazı *Acinetobacter* türlerinin dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri gösterilmiştir (3).

Santral venöz kateter kaynaklı infeksiyonlar, hastane infeksiyonları arasında önemli bir yer tutmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'nin biyofilm oluşturma, hastane ortamında ve aygıtların yüzeyinde uzun süre canlı kalabilmesi nedeniyle, özellikle kateter kaynaklı infeksiyonlarda önemli bir virülans faktörüdür. Biyofilm oluşturma özelliği hastane ortamında uzun süre canlı kalmasını sağlamanın yanı sıra, bakteriyi bazı antimikrobiyal ajanlara karşı da korumaktadır. Diğer bakterilerde tutunma özelliğini inceleyen çalışmalarda, bakteri ve yüzey arasında gelişen bağlantılardan bakteride oluşan ekzopolimerik yapıların oluşturulması, pili ve flajella gibi uzantıların sorumlu olduğu gösterilmiştir (7).

Acinetobacter standart kültürlerden kolaylıkla izole edilebilir, ancak diğer Gram negatif basillere göre rölatif olarak biyokimyasal testler açısından non reaktiftir (2). Rutin laboratuvar koşullarında biyokimyasal reaksiyonlara ve üreme özelliklerine göre *Acinetobacter* tür ayrımı yapılmaktadır. *Acinetobacter* cinsinin genotip tür ayrımı bu şekilde yapılabilmektedir. Bu ayırimda glikoza

oksidatif etki, hemoliz ve 44°C'de üreyebilme genellikle yeterli olmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz yapmayan izolatlar genellikle *A. baumannii*'dir. *A. baumannii* 44°C'de üreyebilme yeteneğiyle diğerlerinden kolayca ayırt edilebilir. Glukoz negatif kökenlerden hemoliz yapmayan *A. lwoffii*, hemoliz yapan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37°C'de üreyememesi nedeni ile ayırt edilebilir (8).

*Acinetobacter*ler oksidaz negatif, katalaz pozitifdir (3). Ayrıca nitratı indirgerler, arginin, lizin ve ornitin üzerine etkisizdirler (9).

Klinik örneklerden izole etmek için yaygın kullanılan besiyerleri kullanılabildiği gibi diğer mikroorganizmaların üremesini inhibe eden seçici besiyerleri de kullanılabilmektedir (Herellea agar, Difco, ABD). Çevre taramalarından elde edilen örnekler; özellikle de az sayıda mikroorganizma bulunanlar sıvı zenginleştirme besiyerlerine ekilebilmektedir. Ayrıca az sayıda *Acinetobacter* bulunduran ve çeşitli mikroorganizmalarla kontamine örnekler asetat, laktat veya pirüvat gibi tek karbon ve enerji kaynağının yanında, nitrojen kaynağı olarak da amonyum veya nitrat tuzları içeren pH 5.5-6.0 olan sıvı mineral besiyerine inoküle edilebilmektedir. Sıvı besiyerindeki örnek, 24-48 saat kuvvetlice sallanarak inkübasyon sonrası seçici besiyerine inoküle edilmektedir. Bu yöntem dışı, çeşitli klinik ve çevresel örneklerden *Acinetobacter* izolasyonunda kullanılmaktadır (3)

2.4.Epidemiyoloji

Acinetobacter cinsi bakteriler doğada toprakta, sularda, atık sularda bulunur. Sağlıklı insanlarda normal deri florasında, genelde düşük yoğunlukta, kısa süreli olarak bulunabildikleri belirlenmiştir. *Acinetobacter baumannii*'nin hastanede yatan hastalarda deri kolonizasyonunun %40'ın üzerinde olduğu rapor edilmiştir (10).

Acinetobacter sıcak ve nemli iklimlerin, büyük oranda yoğun bakım ünitelerinin ve bazen de toplumdan kazanılmış pnömoninin major patojenidir (2). *Acinetobacter*'ler direnç oranlarının artış göstermesinden bu yana bir çok global salgının nedeni olmuştur (11). Hastane personelinin, deri kolonizasyonu

olan hastalara teması mikroorganizmanın yayılımında önemli rol oynar (12). Avrupa ve ABD.'deki yoğun bakım ünitelerinde Gram negatif infeksiyonların %2-%10'undan sorumlu tutulmaktadır (6).

2.5.Risk faktörleri

Toplum kaynaklı *Acinetobacter* infeksiyonlarında risk faktörleri; alkol ve sigara kullanma alışkanlıkları, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, hastane kaynaklı olanlarda ise, hastanede yatış süresi, cerrahi girişim, herhangi bir yaranın varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü, dışkıda kolonizasyon, malignite ve bağışıklık yetmezliği, parenteral beslenme, intravenöz veya üriner kateter bulunması, yanık veya yoğun bakım ünitesinde kalma gibi pek çok etken sayılabilir. Yenidoğan ünitelerinde salgınlar yapabilmekle birlikte, infeksiyonlar daha çok yaşlılarda saptanmaktadır (13). İki dekattan fazla süredir, *Acinetobacter* infeksiyonları ılıman iklimlerin artan nozokomiyal problemidir (2).

2.6.Mevsimsel çeşitlilik

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention, (CDC)) 1974'den bu yana nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonlarının yaz mevsiminde diğer mevsimlerden çok daha yüksek oranda görüldüğüne dikkat çekmektedir (2). Ayrıca yılın nem oranının yüksek olduğu dönemlerinde göze çarpan bir şekilde *A. baumannii* infeksiyonlarının daha sık oranda görüldüğü rapor edilmiştir. İlginç olarak iklimleme cihazlarının olduğu bölgelerde mevsimsel varyasyon gözlemlenmemiştir. *Acinetobacter* salgınları ile mevsimsel varyasyonlar arasında bağlantı olması ilgi çekicidir (14).

2.7.Hastane kaynaklı infeksiyonlar

Acinetobacter'ler salgınlar ve kan akımı infeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni, üriner sistem infeksiyonları ve yara infeksiyonları gibi nozokomiyal

infeksiyonların etkeni olarak gittikçe artarak rapor edilmektedir (15). Ayrıca bu bakterilerin yatak çarşafı, perdeler, hasta dosyaları, kapı kolları gibi ortamlarda uzun süre canlı kalabilmelerinin hastane infeksiyonları açısından önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (16).

Salgılar daha çok yoğun bakım ve yeni doğan ünitelerinde yatan mekanik ventilasyonlu hastaları içermektedir (17). Salgınlara, kontamine olan klima sistemi ünitesinden aerosol taneciklerinin yayılmasının sebep olabildiği tahmin edilmektedir. Yapılan birkaç çalışma *Acinetobacter* infeksiyonlarının yayılmasının hava yoluyla olduğunu göstermiştir (14).

İnfeksiyonlar daha çok yoğun bakım ünitelerindeki debil hastalarda ortaya çıkar. Özellikle hastaların uzun süre ventilatör bağımlı olarak kalmaları riski artırır. Yoğun bakım ünitelerinde kalmaya ek olarak geçirilmiş operasyon, santral vasküler kateterizasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme ve üçüncü jenerasyon sefalosporinler, fluorokinolonlar veya karbapenem grubu antibiyotiklerle tedavi olmak kolonizasyon ve infeksiyon için risk faktörleridir (2,3,18).

2.8.Toplum kaynaklı infeksiyonlar

Son yıllarda *A. baumannii* infeksiyonlarındaki artış dikkat çekmekte olup, bunların çoğu özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan oluşmaktadır. Ancak, mevcut literatür patojenin başka bir korkunç potansiyeli olan toplumdan kazanılmış infeksiyonlara sebep olabileceğini akla getirmektedir. Bu hastalarda toplumdan kazanılmış *A. baumannii* infeksiyonları özellikle tropikal ve subtropikal iklimlerde gelişebilmektedir (19). Son 30 yılda 86 toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömoni olgusu tespit edilmiş (20) ve bunların da sıklıkla Avustralya ve Asya'da rapor edilmiştir. Bu infeksiyonlar organizmanın farengiyal taşıyıcılık, agresif pnömoni, yüksek fatalite vaka oranı, alkolizm ve kanserle ilişkili olmasıyla karakterizedir (2).

Bu popülasyonun haricinde, Körfez Savaşı'nda yaralanan askerler ve Türkiye'de yaşanan 1999 Marmara depremini de kapsayan çeşitli

depremlerdeki travma mağdurlarında gösterildiği gibi, *Acinetobacter* infeksiyonları savaş ve travma yaralıları da etkiler (19).

2.9.Patogenez

Acinetobacter türleri immun kompromize hastalarda ciddi infeksiyonlara yol açan tipik fırsatçı patojenlerdir (10). Geçmişte *Acinetobacter* düşük virulanslı bir organizma olarak düşünülmekteydi. Fulminan toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömonisinin görülmesi, bu organizmaların bazen, yüksek patojeniteli olabildiği ve invaziv hastalığına sebep olabildiğini göstermektedir (21).

Acinetobacter türleri genellikle hastane kaynaklı fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar. Asidik pH ve düşük ısıda üreyebilme özellikleri yanında bilinen sitotoksin üretimi yoktur. Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin insan için endotoksijenik potansiyeli çok az bilinmektedir. Potansiyel virülans etmenleri arasında;

a-Suşların yüzeylerinin daha fazla hidrofilik olmasını sağlayan, fagositozdan koruyan ve L-ramnoz, D-glikoz, D-glukronik asit, D-mannozdan oluşan polisakkarit kapsül,

b-İnsan epitel hücrelerine adherensi güçlendiren fimbria ve/veya kapsüler polisakkarit,

c-Dokulardaki yağlara zarar verebilen enzimlerin üretimi,

d-Hücre duvarında bulunan lipopolisakkaritin potansiyel toksik etkisi ve lipit A' nın varlığı sayılabilir .

Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi lipopolisakkarit, farelerde letal toksisiteye, tavşanlarda vücut ısısının yükselmesine ve “Limulus amoebocyte lysate” testinin pozitif sonuçlanmasına neden olur. İn vivo endotoksin üretimi *Acinetobacter* sepsisinin semptomlarından sorumludur. Bakterinin insan vücudunda üreyebilmesi için gerekli olan demiri sağlayabilme özelliği de önemli virülans etmenlerindendir. Bazı *Acinetobacter* cinsi bakterilerin dış membran reseptör proteinleri gibi sideroforları ürettikleri gösterilmiştir (3).

2.10. *Acinetobacter* infeksiyonlarında klinik tablo

Acinetobacter baumannii'nin klinik rolü çok tartışmalıdır; uzun süre kolonizasyon olduğu düşünülmüş, ancak son zamanlarda yüksek mortaliteli ciddi hastalıklara yol açtığı rapor edilmiştir. Etkenin bakteriyemili hastalarda bazı ciddi infeksiyonlar oluşturmalarının, hastalığın şiddetinin göstergesi olduğunu düşündürmüştü, bu suşlarda bazı değişiklikler ile virulans faktörlerinin kazanıldığı hipotezine yol açmıştır (22).

Acinetobacter genusundaki bakteriler gittikçe artan geniş spektrumlu nozokomial infeksiyonların önemli fırsatçı patojeni olarak kabul edilmektedir. *Acinetobacter* rölatif olarak düşük dereceli (low-grade) patojen sayılmaktadır. Ancak yanık, immün süpresyon ve malignite gibi altta yatan ciddi hastalığı olanlarda veya major cerrahi veya travma geçiren özellikle immün kompromize hastalarda çoğunluğu pnömoni olan ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. Yaptığı diğer fırsatçı infeksiyonlar; bakteriyemi, peritonit, üriner sistem infeksiyonları, cerrahi yara, menenjit, endokardit, deri ve göz infeksiyonlarıdır (5).

Ventilatör ilişkili pnömonilere (VİP) yol açan etkenler arasındadır ve mortalitesi oldukça yüksektir. Bakteriyemileri sıklıkla solunum, üriner sistem, yara yeri infeksiyonu gibi bir kaynaktan kaynaklanmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde artan oranlarda izole edilmektedir (18). Yaptığı infeksiyonlar arasında en sık olanı solunum yolu infeksiyonları ve bakteriyemi olup, bunun sebepleri arasında nazofarengeal kolonizasyon, trakeostomi ve vasküler kateterizasyon sayılmaktadır (2).

2.10.1.Solunum yolları infeksiyonları

Acinetobacter infeksiyonunun en sık lokalizasyonu ve en önemli kolonizasyon yeri solunum yollarıdır. Kolonizasyonunun burun delikleri, nazofarenks ve trakeostomi yerinde olduğu rapor edilmiştir (10).

Acinetobacter türlerinin sağlıklı çocuklarda toplumdan kazanılmış bronşiyolit ve trakeobronşitin sebebi olduğu rapor edilmiştir. Trakeobronşit kompromize erişkinlerde de görülebilir. Yetişkinlerde toplumdan kazanılmış *Acinetobacter* pnömonisi genellikle hasta savunmasını azaldığı (alkolizm,

diabetes mellitus, renal yetmezlik, altta yatan pulmoner yetmezlik vb.) durumlarda görülür (23).

Nozokomiyal *Acinetobacter* pnömonisinin predizpozan faktörleri; endotrakeal entübasyon, trakeostomi, daha önceden uygulanan antibiyotik tedavisi, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak, geçirilmiş cerrahi ve altta yatan pulmoner hastalıktır (24). Yoğun bakım ünitesinden yayılım ventilatör ekipmanları, eldivenler, kolonize sağlık personeli ve kontamine olmuş parenteral nutrisyon solüsyonlarına bağlanmıştır. Nozokomial *Acinetobacter* pnömonisinde sıklıkla multilober tutulum, kavitasyon, plevral efüzyon ve bronkoplevral fistül oluşumu gözlenmiştir (23).

2.10.2.Bakteriyemi

Kan örneklerinin deri florası ile kontaminasyonu ile gerçek bakteriyeminin ayırımı oldukça zor olması rağmen, günümüzde yetişkin hastalarda gelişen bakteriyemiye neden olan en yaygın *Acinetobacter* türü *A. baumannii*'dir. *Acinetobacter*, polimikrobiyal bakteriyeminin bir parçası olarak veya bakteriyeminin tek patojeni olarak bulunabilir. Yetişkin hastaların büyük bir grubunu immün kompromize hastalar oluşturmaktadır. İkinci önemli grup yenidoğan hastalardan oluşmaktadır. Yanıklı ve maligniteli hastalarda prognoz oldukça kötü olmakla beraber travmalı hastalarda daha iyidir (3).

Acinetobacter'in neden olduğu bakteriyemi tüm bakteriyemilerin %8.4'ünü oluşturmaktadır. Nozokomiyal *Acinetobacter* bakteriyemisi sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu, intravenöz kateter kullanımı, daha az olarak üriner sistem, yara, cilt ve abdominal enfeksiyonlarla ilişkilidir. *Acinetobacter* bakteriyemisine bağlı mortalite oranı %17-46 arasında bildirilmiştir. *Acinetobacter* bakteriyemisi tek patojenli veya polimikrobiyal bakteriyemi şeklinde görülebilir. Polimikrobiyal bakteriyemilerde mortalite oranı artmakta olup, *A. baumannii*'ye bağlı bakteriyemilerde diğer türlere göre klinik tablo daha ağır seyreder (23).

2.10.3.Menenjit

Acinetobacter baumannii çoğunlukla sekonder menenjitte sebep olurken, özellikle kafa tıvması veya nöroşirürjikal prosedürü izleyen primer menenjitli sporadik vakalar da rapor edilmiştir. Ventrikülle dış ortamın devamlı ilişkili olması, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı fistülleri menenjitin risk faktörleridir. Bunlara ek olarak ventriküler kateterin beş günden fazla kalması da önemli risk faktörüdür (3).

2.10.4.Üriner sistem infeksiyonları

Acinetobacter baumannii izolatlarının neden olduğu nozokomiyal üriner sistem infeksiyonları seyrekler. En yaygın olarak, debil hastalarda, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda ve kalıcı üriner kateteri olanlarda görülür (3).

Alt üriner sistemde kolonize olmasına rağmen nadir olarak invaziv olabilir. Bununla birlikte mesane kateteri ve böbrek taşına bağlı sistit ve pyelonefrit rapor edilmiştir (23).

2.10.5.Yumuşak doku infeksiyonları

Acinetobacter baumannii venöz kateter kaynaklı selülitte neden olabilir. Travmatik yaralar, yanıklar, postoperatif inzisyonlar ve kompromize doku yabancı vücutlardan kaynaklanan etkenle kolaylıkla kolonize olabilir. Yumuşak dokuda sıklıkla polimikrobiyal yapının bir komponenti olabilir. Nekrotizan fasiitte *Streptococcus pyogenes*'le birlikte sinerjistik olduğu tanımlanmıştır (23).

2.10.6.Diğer infeksiyonlar

Acinetobacter baumannii infeksiyonları birçok vücut bölgesinde bulunabilir. Keratokonjonktivit, endoftalmit, yumuşak kontakt lens kontaminasyonlarının yol açtığı korneal ülserasyonlar ve tanı veya tedavi sırasında gelişen korneal perforasyonu içeren oküler vakalar da rapor edilmiştir (3,23).

Acinetobacter baumannii doğal ve prostetik kapak endokarditinde tanımlanmıştır. Osteomyelit, septik artrit, pankreatik ve karaciğer abselerinden de rapor edilmiştir (3,23).

2.11.Mortalite ve morbidite

Acinetobacter nedenli hastane infeksiyonlarının mortalite oranı %30-75 olarak bildirilmiştir. En yüksek mortalite oranı ventilatör bağımlı hastalarda gelişen pnömonilerde görülmektedir (3). Ventilatör ilişkili pnömonilerde mortalite oranı %50 lere kadar ulaşabilmektedir (25). Prognoz infeksiyon tipi ile ilişkili görülmektedir ve diğer Gram negatif veya Gram pozitif bakterilerin neden olduğu tablolardan daha kötü seyretmektedir (2).

2.12.Klinik antimikrobiyal direnç

Acinetobacter baumannii suşlarına bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı giderek artan direnç tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu bakteri 1980’li yıllardan bu yana hastane infeksiyonlarında çoğul dirençli etken olarak izole edilmeye başlamıştır (26). Hatta birçok antibiyotiğe dirençli olmasından dolayı *Acinetobacter baumannii* “Gram negatif metisilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)”olarak da tanımlanır (14).

Acinetobacter infeksiyonları 1970’li yıllarda ampisilin, ikinci jenerasyon sefalosporinler, minosiklin, kolistin veya gentamisin gibi antimikrobiyallerle kolaylıkla tedavi edilebiliyordu. 1980 ile 1990 yılları arasında multidrug-resistant *A. baumannii* (MDR-AB) ve karbapenem-resistant *A. baumannii* (CR-AB) insidansının artmasını takiben *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi yönetimi engelledi (27).

Acinetobacter türleri de *Pseudomonas* türleri gibi içsel direnç mekanizmaları taşımaktadır ve yüzey porinlerinin özelliği dolayısıyla birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir. Bu cinsin en önemli özelliği sulbaktam başta olmak üzere betalaktam inhibitörlerine duyarlı olmasıdır. *Acinetobacter*

kökenlerinde bulunan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'den bildirilmiştir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) türü direnç *Acinetobacter* türleri arasında çok az bildirilmekle birlikte ülkemizde ilginç olarak izolatların yaklaşık %40'ında PER-1 enzimi (GSBL) bulunmaktadır ve bu izolatların sulbaktam içeren kombinasyonlara duyarlılığı da azalmaktadır (13).

Bu bakteriler, karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoklu ilaç direnci, hatta dezenfektanlar içinde bile yaşamaya devam edebilmeleri nedeni ile güncel bir sorun olarak önemlerini sürdürmektedir (28).

Acinetobacter baumannii'de diğer bir sorun da multi-drug rezistans (MDR) ve pan-drug rezistans (PDR) tanımlamalarıyla ilgili sorundur. *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarının farklı genotipik ve fenotipik özelliklerine göre büyük oranda MDR ve PDR terimleri kullanılır. Bu araştırmacılar ve klinisyenler arasında hatırı sayılır bir kafa karışıklığına neden olmaktadır (29).

Acinetobacter baumannii'de MDR terimi ile ilgili olarak bugün standart bir tanımlama yoktur. Kökenin tedavide kullanılan kinolon, sefalosporin ve karbapenem gibi antibiyotik sınıflarından üçüne veya daha fazlasına direnç göstermesi durumunda MDR terimi kullanılır. Test edilen standart antimikrobiyal ajanların kolistin dışında tümüne dirençli olan *A. baumannii* suşlarında panrezistan terimi kullanılmıştır, ancak bu tanımlamalarla ilgili olarak çok çeşitli varyasyonlar da bulunmaktadır (29,30,31).

2.13.Antimikrobiyal direnç mekanizmaları

Acinetobacter cinsi bakterilerde antibiyotik direnci giderek artmakta ve tedavide zorluklarla karşılaşmaktadır. 1970'li yıllarda nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonları gentamisin, minoksilin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak kolayca tedavi edilmekteyken, yıllar içinde gittikçe artan oranlarda direnç görülmeye başlamıştır (32).

Aminoglikozidler, üreidopenisilinler, florokinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı *Acinetobacter* türlerini antibiyotiklere dirençli hale getirmiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımının, karbapeneme dirençli suşların ortaya çıkmasıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarının direnç mekanizmaları sıklıkla beta-laktamaz üretimi, eflüks pompası ve hücre duvar kanallarındaki (porinler) değişikliklerdir (Tablo 1) (28).

Tablo.1. *Acinetobacter* türlerinde bulunan antibiyotik direnç mekanizmaları (10)

Mekanizmanın şekli	Antibiyotik
Beta-laktamaz (AmpC sefalosporinaz)	Seftazidim ve genişlemiş spektrumlu sefalosporinler
DNA topoizomeraaz mutasyonları	Kinolonlar
Aminoglikozid-modifying enzim	Aminoglikozidler
Eflüks pompası	Aminoglikozid, kinolon, tetrasiklin, trimetoprim
Hareketli genetik elementler	Çoklu ilaca direnç genleri içerir
Çoklu ilaca direnç genleri içerir	İmipenem

2.13.1. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan soyutlanan *A. baumannii* izolatlarında penisilinlere ve sefalosporinlere karşı beta-laktam direnci diğer türlere göre daha sıktır. Seftazidim, piperasilin ve karbapenemler *A. baumannii*'ye karşı en etkili beta-laktam antibiyotiklerdir (12).

Beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç dört farklı mekanizma ile gelişmektedir; beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması, beta-laktam antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi, penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) oluşan değişiklikler ve eflüks pompasının aktive olması.

Genellikle bu mekanizmaların bir arada işlemesi sonucu direnç gelişimi gözlenmektedir (34).

Acinetobacter kökenlerinde beta-laktam direnci büyük ölçüde beta-laktamaz enzimlerin varlığına bağlıdır. Bu bakterilerde 1980'lerin sonunda %81'e varan oranlarda beta-laktamaza bağlı beta-laktam antibiyotik direnci bildirilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinde kromozomal beta-laktamazlar sefalosporinaz aktivitesi gösteren enzimlerdir. Yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının %98'inde sefalosporinaz aktivitesi gösterilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye'den bildirilmiştir (32).

TEM-1 ve CARB-5 enzimleri başta olmak üzere çeşitli plazmid veya kromozomal kaynaklı beta-laktamazlar *Acinetobacter* türlerinde beta-laktam direncinde rol oynamaktadır. TEM-1, TEM-2, CARB-5 ve SHV-like enzimleri penisilinaz aktivitesi göstermektedir (3,35).

ACE-1, ACE-2, ACE-3 ve ACE-4 enzimleri ise sefalosporinaz ve az bir miktar penisilinaz aktivitesine sahip bulunmaktadır. Fakat aztreonam, seftazidim ve sefotaksimi hidrolize edici aktiviteleri bulunmamaktadır. En güçlü aktiviteleri sefaloridin ve ACE-4 hariç sefradine karşı görülmektedir. ACE-1, en geniş etki spektrumlu sefalosporinaz olarak değerlendirilmektedir (3).

ARI-1 ise plazmid kaynaklı bir karbapenemazdır ve ileride ciddi sorunlar yaratabileceği düşünülmektedir. İmipenem ve azlosilini parçalayan bu enzim sefuroksim, seftazidim ve sefotaksimi parçalayamamaktadır (3,34).

Karbapenem direnci dış membran proteinlerinde veya penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklik ile geçirgenliğin azalması nedeniyle olabilmektedir (36,37).

Bununla birlikte metallo-beta-laktamazlar ve oksasilinazları içeren karbapenem hidrolize eden beta-laktamazlar (karbapenemazlar) *A. baumannii*'de karbapenem direncinin ortaya çıkmasına önemli bir katkıda bulunmaktadır (38).

Acinetobacter baumannii suşlarında en sık bildirilen metallo-beta-laktamazlar; IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-9 ve oksasilinazlar; OXA-58, OXA-24 olarak belirtilmiştir (39).

2.13.2.Kinolonlara karşı direnç mekanizmaları

Diğer bir çok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir. Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya çıkabilmektedir. Bunlar; hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir. Florokinolonların hedefi olan enzimler ve direnç profilleri türler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak Gram negatif bakterilerde ilacın birincil hedefi DNA giraz iken, Gram pozitif bakterilerde ise topoizomera IV tür (40,41). Bu bakterilerdeki direnç mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte iki mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir:

1. DNA giraz enziminin alt birimlerindeki değişiklikler kinolon direncine yol açmaktadır. Değişikliğin gyrA ve parC genlerindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. GyrA mutasyonu tek başına orta düzeyde bir direnç sağlarken, gyrA ile birlikte parC mutasyonu yüksek düzey direnç sağlamaktadır. (3,12).

2. Dış membran geçirgenliğinin azalması ve/veya ilacın aktif olarak dışarı atılması ile kinolonların hücre içinde azalmasına neden olarak bakterinin duyarlılığında azalma olmaktadır. *Acinetobacter* türlerinde porinlerin sayısının az ve küçük olmasının dış membran geçirgenliğinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (3,12).

2.13.3.Aminoglikozidlere karşı direnç mekanizmaları

Acinetobacter infeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılmaları sonucunda aminoglikozidlere direnç gelişimi artmaktadır. *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci üç mekanizma ile gerçekleşir:

- 1-Ribozomlarda oluşan mutasyonlar sonucu ribozomal hedeflerde değişiklik gelişebilir.

- 2-İlacın hücreye girişi ve birikiminde azalma ve aktif atım pompaları yolu ile direnç gelişebilir. Bu mekanizma solunum zinciri ve lipopolisakkarit

değişiklikleriyle birlikte ve tüm aminoglikozidlere karşı çapraz direnç oluşturmaktadır.

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

a. Aminoglikozid asetiltransferazlar: Aminoglikozidlerin amino grubunu asetile ederler.

b. Aminoglikozid fosfotransferazlar: Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu fosforile ederler.

c. Aminoglikozid nükleotidiltransferazlar: Aminoglikozidlerin hidroksil grubunu adenile ederler.

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 bir çok aminoglikozid molekülünü değiştirebilir (3,12,42).

2.13.4.Tetrasiklinlere karşı direnç mekanizmaları

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

İkinci mekanizma ribozomal koruyucu proteindir; ribozomları tetrasiklinin etkisinden korur. Tetrasiklin, minosiklin ve doksisisiklinden ribozomları koruyan protein tetM olarak kodlanmıştır. *Acinetobacter baumannii*'de bulunan bu koruyucu protein *S.aureus*'un tetM proteini ile %100 homoloji gösterir (3,11).

2.13.5. Polimiksinlere karşı direnç mekanizmaları

İlk olarak 1947'de izole edilen polimiksin B ve polimiksin E, MDR *A. baumannii*'nin sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak kullanımı artan peptit antibiyotiktir. Ancak gelişen nefrotoksisite, nöromüsküler blokaj ve nörotoksisite gibi yan etkiler yüzünden kullanımı bırakıldı.

A.baumannii'nin lipopolisakkaritindeki modifikasyon kolistin direncindeki olası mekanizmadır (11,12). Gram negatif bakteriler adaptasyon ve mutasyon mekanizmaları aracılığıyla kolistine direnç geliştirir. Mutasyon kalıtsal, düşük düzeyli ve antibiyotiğin sürekli varlığına bağlıyken adaptasyon bunun tam tersidir. Kolistin ve polimiksin arasında çapraz direnç vardır (43).

2.13.6.Tigesiklin direnci

Tigesiklin klinik kullanımda çok uzun süredir bulunmadığı için direnç gelişimi henüz yeterince araştırılmamıştır. Tetrasiklinlere karşı direnç gelişimindeki en önemli mekanizma, genetik olarak aktarılabilen tetrasiklin direnç genlerinin (tet) antibiyotiği dışarı atan efluks pompası proteinlerinin yapımının sağlanması ve ribozomal korunmadır. Tigesiklinde tetrasiklinlerin ribozomlardaki bağlanma noktasına bağlanır. Ancak tigesiklin bu bağlanma bölgesine tetrasiklinden beş kat daha kuvvetli bağlanır. Bu kuvvetli bağlanma tetrasiklinlere karşı gelişen ribozal korunmadan tigesiklinlerin etkilenmemesini sağlamaktadır. Efluks pompasında glisilsiklinleri hücreden dışarı atmadığı için tigesiklin bu direnç mekanizmasının da üstesinden gelmektedir. Tüm antimikrobiyallerde olduğu gibi tigesiklinin tedavide artan oranlarda yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla bu antibiyotiğe dirençli bakteri gelişimi söz konusu olabilir. Mutasyonlarla oluşacak yeni efluks pompaları ve ribozomal korunma genleri direnç gelişimini sağlayabilir (44-46).

2.13.7.Diğer antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Acinetobacter baumannii izolatları kloramfenikol ve trimetoprim-sülfametaksazole karşı yüksek düzeyde direnç göstermektedirler, ancak bu direncin genetik temeli çok az bilinmektedir. Trimetoprim direncinden, plazmid DNA'sı tarafından taşınan *dhfr* geninin kodladığı dihidrofolat redüktaz enziminin sorumlu olduğu bildirilmiştir (12).

2.14.Acinetobacter infeksiyonlarının tedavisi

Ciddi nozokomiyal *Acinetobacter* infeksiyonlarının, özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların tedavisinde güvenilir ve efektif antibiyotik çok azdır (3). Duyarlı *Acinetobacter* izolatlarının tedavisinde genellikle geniş spektrumlu sefalosporinler, β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, karbapenem grubu antibiyotikler ve kombinasyonla veya tek başına aminoglikozitler kullanılır (2).

Seftazidim, piperasilin ve karbapenemler, β -laktam antibiyotikler arasında *A. baumannii*'ye karşı en iyi aktivite gösteren ajanlardır (12). Çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* izolatlarının neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçilecek antibiyotikler sınırlıdır; aktivitesi en iyi olan ajanlar polimiksinlerdir (polimiksin B ve polimiksin E). Tigesiklin bazı MDR *A. baumannii* izolatlarına karşı invitro ve klinik olarak aktif olan yeni glisilsiklin antibiyotiktir, fakat son zamanlarda tigesikline karşı da direnç rapor edilmiştir (2).

2.14.1. Beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine antibiyotikler

Giderek artan oranlarda antibiyotik direnci gösteren *Acinetobacter* infeksiyonlarında sulbaktam ve tazobaktamın antibakteriyel etkinliğinin olduğu ve bunların bir beta laktam (ampisilin ya da sefoperazon) antibiyotiğe eklenmesi ile etkinliğin arttırıldığı bildirilmektedir (26).

Sulbaktam, beta-laktam antibiyotikler ile kombine kullanım için bir beta-laktamaz inhibitörü olarak 1980'lerde ortaya çıktı. Penisilin bağlayan proteinlere (PBP) affinitesi diğer b-laktamaz inhibitörlerinden daha fazladır, bu nedenle sulbaktam *Acinetobacter* türlerine karşı invitro antibakteriyel etkisi diğer b-laktamaz inhibitörlerinden daha fazladır (47).

Sulbaktam, yapısal, kimyasal ve farmakokinetik özellikler bakımından aminopenisilinlere benzer sentetik bir beta-laktam molekülüdür. Birçok sefalosporinin az ya da hiç etki gösteremediği organizmalardan *Bacteroides fragilis* ve *Acinetobacter* türlerine karşı direkt aktivite göstermesiyle diğer beta-laktam inhibitörlerinden ayrılır. Sulbaktamın PBP2'ye bağlanması bu organizmalarda intrinsik antibakteriyel aktivite ile sonuçlanır. *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktama duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla

olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın in vitro intrinsek antimikrobiyal etkisine bağlanmaktadır. Bu etki sadece in vitro koşullarda değil, klinik uygulamada da geçerlidir. Sulbaktamın PBP 2 ve 1'e klinik olarak ulaşılabilir seviyede bağlandığı bildirilmiştir (12,32).

2.14.2. Antipsödomonal penisilinler

İki alt gruba ayrılırlar;

- a. Karboksipenisilinler (karbenisilin ve tikarsilin)
- b. Üreidopenisilinler (azlosilin, mezlosilin ve piperasilin)

Bakteri hücre duvar sentezinin son basamağını inhibe ederek etki gösterirler. Bunlar içerisinde piperasilin ve tikarsilinin beta-laktam inhibitörlü kombinasyonları *Acinetobacter* kökenlerine karşı etkinlik göstermektedir. Piperasilin, üreidopenisilin grubunda yer alan bir antibiyotiktir. Tazobaktam ise piperasilinin etki spektrumunu arttıran bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Tazobaktam özellikle Richman ve Sykes tip beta-laktamazlara, stafilokokal penisilinaza, GSBL'lara ve sınıf 1c kromozomal beta-laktamazlara karşı inhibitör etkiye sahiptir. Piperasilin/tazobaktam 8/1 oranında kombine edilerek kullanılır.

Tikarsilin, karboksipenisilin grubunda yer alır ve etkinliği klavulonik asitle artar. Klavulonik asit Richman ve Sykes tip beta-laktamazlara etkili, sınıf 1 beta-laktamazlara etkisizdir. Tikarsilin/klavulonik asit 15/1 oranında kombine edilerek kullanılır (8).

2.14.3. Sefalosporinler

Bu grupta yer alan antibiyotikler hücre duvar sentezinde rol oynayan PBP'lere bağlanarak sentezi bozarlar ve dozdan bağımsız olarak bakterisidal etki gösterirler. Sefalosporinler dört kuşak altında sınıflandırılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa gidildikçe Gram negatif etkinlikte artış görülmektedir. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerden sefaperazonun sulbaktam

kombinasyonu, seftazidim ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim *Acinetobacter* infeksiyonlarında etkilidirler (8).

Seftazidim, aminotiazolil grubu yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Tüm vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Antipsödomonal etkinliği ön plandadır. Duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonlarında kullanılabilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek direnç oranları bildirilmiştir (48).

Sefepim, dördüncü kuşak yarı sentetik bir sefalosporindir. Parenteral kullanıma uygun çift iyonik karakterde aminotiazolil sefalosporindir. Aminotiazolil grubunun varlığı Gram negatif etkinliği ve beta-laktamazlara direnci sağlayan bir özelliktir. Üçüncü karbon atomunda N-metilpirolidin bulunması da Gram negatif hücre duvarından geçebilme ve beta-laktamaz direnci özelliği sağlar. *Pseudomonas* kökenleri de dahil tüm Gram negatif çomaklara, Gram pozitif koklara ve anaeroplara karşı etkilidir. Tip 1 kromozomal beta-laktamazlardan daha az etkilenmesi nedeni ile Gram negatif enterik basillere üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir. Oral yoldan etkisizdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil tüm vücut sıvı ve dokularına geçişi iyidir. Plazma yarı ömrü 2-2.3 saattir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir ve hemodiyaliz hastalarında diyaliz sonrası doz tekrarı gerekmektedir (8).

2.14.4.Karbapenemler

İmipenem ve meropenem günümüzde kullanımda olan iki karbapenem derivativesidir. Karbapenemler kimyasal olarak sentetik yada yarı sentetik beta-laktam türevi antibiyotiklerdir. Penisilinlerden farklı olarak C1 atomuna bir kükürt atomu buna da bir tiazolidin halkası bağlanmıştır. C2 ve C3 atomlarında doymamış bağlar vardır. 6-transhidroksimetil grubunun varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler başta PBP2 olmak üzere , PBP1A, PBP1B, PBP3, PBP4 ve PBP5'e bağlanarak hücre duvar sentezini engellerler (8,23).

Karbapenemler tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu gruptur. Gram negatif çomaklar ve koklar, Gram pozitif koklar ve anaeroplara üzerine

etkilidirler. PBP'lere afinite azalması önemli bir direnç gelişme mekanizmasıdır. Karbapenem direncinin en önemli nedeni beta-laktamaz aktivitesidir. Karbapenemazlar kromozomal ve plazmid kontrolünde üretilirler. Karbapenemler metallo-beta-laktamazlara duyarlıdır ve bu enzimler tarafından hidrolize edilirler. Karbapenemler pek çok beta-laktamazdan etkilenmemelerine rağmen, kromozomal beta-laktamazların kuvvetli indükleyicisidirler. Özellikle imipenem iyi bir enzim indükleyicisidir (49).

İmipenem, bir beta-laktam halkası içermekle birlikte, penisilin ve sefalosporinlerden farklı olarak alfa halkasındaki sülfür atomunda metilen yapısı içerir, bu yapı bakteri hücreesindeki hedef proteinlere bağlanmasını artırır. Bu da etki spektrumunu genişletir ve antibakteriyel gücünü artırır. Molekül ağırlığının düşük olması bakteri hücre membranından girişini kolaylaştırır. Beta-laktam halkasında bulunan hidroksimetil yan zinciri beta-laktamazlara dayanıklılığı sağlar. İmipenem böbreklerden dihidropeptidaz-1 (DHP-1) enzimi tarafından metabolize edilir. Metaboliti nefrotoksik bir ajandır, bu nedenle silastatin ile 1:1 oranında kombine edilerek kullanılır (23,50,51).

İmipenem bakteri hücre duvar sentezini inhibe eden bakterisidal bir antibiyotiktir. PBP'lere etkisi hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler için diğer beta-laktamlardan daha fazladır. Gram negatif bakterilerde PBP2'ye bağlanır ve bakterilerin sferoblastlara dönüşmesine neden olur. PBP1'e bağlanması hücre lizisinin daha hızlı olmasını sağlar. Gram negatif bakterilerde dış membrana penetrasyonu da daha fazladır. Düşük molekül ağırlığı ve nötral yüklü yapısı nedeni ile bakterilerin hücre duvarına penisilinler ve sefalosporinlerden daha hızlı penetre olur (8,51).

Hemen hemen tüm Gram negatif aerob bakterilere etkilidir. Anaerob bakterilerin çoğunluğuna etkili olup son yıllarda *Bacteroides fragilis* türlerinde direnç artışı bildirilmektedir (49). İmipenemin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Serum proteinlerine bağlanma oranı %10-20 arasında olup, vücut sıvılarında dağılımı iyidir. Proteinlere bağlanma oranının düşük olması sonucunda uygulamada antibiyotik doz aralıkları kısadır. Klinik kullanımda imipenem/silastatin i.v. infüzyon şeklinde 6 saatte bir 500 mg olarak uygulanır. Plazmada dolaşan imipenemin %50-70'i vücutta moleküler değişikliğe

uğramadan böbrek yolu ile atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmektedir (8,51).

2.14.5.Kinolonlar

Kinolonlar konsantrasyona bağımlı bakterisidal etkiye sahip antibiyotiklerdir. Bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan iki topoizomeraz (DNA giraz ve topoizomeraz IV) ile etkileşime girerek DNA sentezini durdurmaktadırlar. DNA giraz, iki *gyrA* ve iki *gyrB* alt birimlerinden oluşan tetramerik bir enzimdir, *gyrA* ve *gyrB* genlerinden kodlanır. Topoizomeraz IV'de *parC* ve *parE* alt birimlerinden oluşmaktadır (3,12).

Florokinolonların Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerdeki enzim hedefleri farklıdır. Gram negatif bakterilerde birincil hedef DNA giraz, Gram pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV'tür (52).

Kinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç hedef enzimlerdeki mutasyonlara, geçirgenlikte azalmaya veya antibiyotiğin aktif atımına bağlı olabilmektedir. Bu mekanizmaların tümü kromozom kontrolündedir (53). Kinolonlar tamamen sentetik olarak üretilen antibakteriyel etkili kemoterapötiklerdir.

Kinolonlar sentez edildikleri sıraya göre dört gruba ayrılırlar:

1. Kuşak kinolonlar: Nalidiksik asit
2. Kuşak kinolonlar: Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin, norfloksasin, enoksasin, fleroksasin.
3. Kuşak kinolonlar: Levofloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin, travofloksasin.
4. Kuşak kinolonlar: Moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin.

Ofloksasin ve siprofloksasin, enterik bakterilerin yanı sıra *Acinetobacter* spp. ve *P. aeruginosa* türlerine de etkilidir. Her iki ilaç *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Ureoplasma* gibi atipik bakteri infeksiyonlarında da etkilidir. Levofloksasin, sparfloksasin ve grepafloksasin, ofloksasin ve siprofloksasine benzer şekilde enterik bakterilere, *P. aeruginosa*'ya, *Mycobacterium tuberculosis*'e ve atipik bakterilere etkili, ofloksasin ve siprofloksasinden farklı olarak da pnömokoklar dahil tüm streptokoklara etkilidirler. Moksifloksasin tüm

bu etkenlere ek olarak anaeroplara karşı yüksek etkinlik gösterir (8). Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombine tedavide siprofloksasin sıklıkla kullanılan bir ajandır.

2.14.6.Aminoglikozidler

Aminoglikozidler, *Streptomyces* ve *Micromonospora* cinsi mantarlardan elde edilen doğal yada yarı sentetik bakterisidal etkili antibiyotiklerdir (54). Etkilerini mRNA'daki kodonların okunuşunu azaltarak ve tRNA antikodonlarındaki bilginin ribozomlarda yanlış okunması ile proteinlerin yanlış kodlanmasına yol açarak gösterirler. Bunun sonucunda bakteri protein sentezi sonlanır. Bu etkinin gerçekleşebilmesi için streptomisin ribozomal 30S alt birimine bağlanırken diğer aminoglikozidler hem 30S hem de 50S alt birimlerine bağlanırlar (8). Aminoglikozidler bakterilerin dış membranlarındaki porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girer, ancak bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizması ile olmaktadır. Bu işlem EDP 1 (Energy Dependent Phase) ve EDP 2 olmak üzere iki fazda gerçekleşir. Diğer protein sentezini inhibe eden antibiyotikler bakteriyostatik etki gösterirken aminoglikozidler bakterisid etki göstermesinin transport esnasında hücre membranında delikler oluşmasına ve sonuçta hücre duvar geçirgenliğinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (55).

Aminoglikozidler genellikle *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerini de içine alan Gram negatif basillerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılır. *Acinetobacter*'lerin klinik izolatlarının arasında aminoglikozid direnci yaygındır.

2.14.7.Polimiksinler

Polimiksinler, kimyasal olarak beş farklı birleşimi içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir ve bu grup 1947 yılında bulunmuştur. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanılmıştır. Polimiksin B ve polimiksin E arasında tek aminoasit farkı vardır (56).

2.14.7.1. Polimiksin B

Polimiksin B'nin Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği yoktur, ama Gram negatif bakterilere karşı farklı düzeylerde etkilidir. Polimiksin B'nin etki spektrumu kolistine benzerdir. Diğer tüm antibiyotik gruplara dirençli olan MDR *P. aeruginosa* ve MDR *Acinetobacter* izolatları polimiksin B'ye intrensek olarak duyarlıdır (57).

2.14.7.2. Kolistin (Polimiksin E)

Kolistin, toprakta bulunan *Bacillus colistinus*'tan üretilen katyonik siklik polipeptid yapıda polimiksin bir antibiyotiktir. Antimikrobiyal aktivitesinin hedefi bakteriyel hücre membranıdır. Gram negatif bakterilerin dış membranındaki aniyonik lipopolisakkarit ve katyonik polipeptid (kolistin) arasındaki elektrostatik etkileşim hücre membranını düzeninin bozulmasına yol açar. Magnezyum ve kalsiyumun yerini değiştiren kolistin, normalde stabil olan lipopolisakkarit molekülünün negatif yüklü olmasına yol açar. Bu süreç hücre zarının permeabilitesinin artışına, hücre içeriğinin dışarı sızmasına ve daha sonra hücre ölümüyle sonuçlanır. Ek olarak kolistin güçlü endotoksin aktivitesiyle direkt antibakteriyel etki de gösterir. Kolistin Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit tabakasının lipit A parçasına bağlanır ve nötralize eder (43).

Kolistin kompleks bir yapıdır. Fazla polar olan peptid grubu bir yağ asidine bağlanmıştır. Bu nedenle moleküllerinde hidrofilik ve lipofilik nitelikte iki ayrı grup bulunur. Deterjan özelliği bulunan yüzeyde aktif maddelerdir. Diğer bir bakterisid antibiyotik grubu olan penisilinlerden farklı olarak, gelişmesini tamamlamış ve üremesi durmuş bakterileri de yok ederler. Tedavi edici dozlarda sistemik olarak verildikleri takdirde konak hücreleri üzerinde de toksik etkisi vardır. Konak hücresi ile bakteri arasında fazla selektiflik göstermezler (58).

Çoklu dirençli *P. aeruginosa* veya *A. baumannii*'nin neden olduğu nozokomiyal pnömonilerde kolistine klinik yanıt oranları %25-73.3 arasında değişmektedir (56).

Ticari olarak kolistinin iki formu mevcuttur. Bunlar kolistin sülfat ve kolistimetat sodyumdur (diğer isimleri; kolistin metansulfat, pentasodyum kolistimetansulfat veya kolistin sulfonil metat). Kolistimetat sodyum kolitsin sülfata göre daha az etkili ve daha az toksiktir. Kolistin sülfat barsak dekontaminasyonu için oral, bakteriyel cilt infeksiyonları için topikal olarak kullanılır. Kolistimetat sodyumun parenteral kullanım için ticari formu mevcuttur ve intravenöz, intramüsküler ve nebulizasyon şeklinde uygulanabilir (43).

Yayınlanan raporlara göre kolistin *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı bakterisidal etki gösterirken, *B. cepacia*, *Proteus*, *Serratia*, *Providencia* ve *Edwardsiella* türlerine karşı etkili değildir (59).

2.14.8. Tigesiklin

Glisilsiklinler, klasik tetrasiklinlerin semi-sentetik analoglarıdır. Tigesiklin, glisilsiklinler adı verilen bu yeni antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki 9 pozisyonunda yapılan N-alkil-glisilamido modifikasyonu bu yeni moleküle çok geniş bir antibakteriyel spektrum ve tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Yapısal olarak tigesiklin, minosiklinin semisentetik bir derivesidir. Ancak, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır (46).

Enterobacteriaceae ve *Acinetobacter* türlerinde tetrasiklin direncinden sorumlu tet(A-E) ve stafilokoklardaki dirençten sorumlu olan tet(K) eflüks pompalarından etkilenmediği için tetrasiklinlerden daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Tigesiklin, geri dönüşlü olarak 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. Bağlanma noktası tetrasiklinlerden farklı olduğu için tet(M) proteininden etkilenmez ve tetrasiklinden beş kat daha güçlü olarak bağlanır. Genel olarak bakteriyostatiktir, ancak bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitesi olduğu bildirilmiştir (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 10-2008/182 kararı uyarınca etik kurul onayı alınmıştır.

Bu çalışma Eylül 2006-Nisan 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 *Acinetobacter* kökeni ile yapılmıştır.

3.1. Bakterilerin tanımlanması

Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue agar (EMB) besiyerlerine ekildi.

3.1.1. Konvansiyonel yöntemler

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

3.1.2.Otomatize identifikasyon yöntemi

Bakteriler daha sonra otomatize Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) identifikasyon sistemi ile tanımlandı. İdentifikasyon için GN kartı (bioMerieux, Fransa) kullanıldı. Vitek 2 özgülüğü ve duyarlılığı yüksek bir otomatize sistemidir. Bu sistemde organizmaların identifikasyonu için biyokimyasal test ve seçici besiyerlerini mikrolitre oranlarında içeren çok küçük özel plastik kartlar

tasarlanmıştır. Vitek 2 otomasyonu, başlangıç inokulum dilüsyonu, dansite değişimi ile kart doldurma ve kart belirleme işlemlerini içermektedir. Vitek 2 kartları 64 kuyucuktan oluşmaktadır. Bu kartlarda barkodlama sistemi ile seviyelendirilmiş ve cihaza girmeden önce kartları alıp tanımlayan “smart taşıyıcı” bilgisayar çipi kullanılmaktadır. Kartlar dolum yerinden okuyucu inkübatöre taşınır ve testin sonunda otomatik olarak bir kutuya atılmaktadır. Çalışma süresinde bir defada toplam 60 tane duyarlılık veya identifikasyon kartını uygulamaktadır.

3.2. Antibiyotik duyarlılık testleri

3.2.1. Vitek 2 sistemi

Vitek 2 sistemi MIK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) değerini tespit edebilen, kolorometrik, bilgisayar destekli bir yöntemdir. Her kart içerdiği antimikrobiyallerin farklı konsantrasyonlarını ve kültür besiyeri olarak Mueller Hinton Broth içerir. Bu AST kartları aslında mikrodilüsyon tekniğinin kısaltılmış ve küçültülmüş bir versiyonuyla çift dilüsyon yaparak MIC değerini tespit eder. Bu sistem 18 saat içinde sonuç alınabilen bir yöntemdir. Vitek 2 AST022 (bioMerieux,Fransa) kartları aztreonam, siprofloksasin, piperasilin, tikarsilin, sefpirom, pefloksasin, seftazidim, isepamisin, tikarsilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, trimetoprim/sulfametaksazol, sefepim, amikasin, imipenem, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve meropenem duyarlılığını test etmektedir.

Tüm kartlar $35.5 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 'de 3 saat inkübe edilir. Her kart 15 dakikada bir karusel denen inkübatöre alınır ve reaksiyonların okunması için optik sisteme transfer edilir. Tüm inkübasyon periyodu boyunca 15 dakikada bir bilgiler toplanır.

Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspanse edildi. Daha sonra Gram negatif bakterilerin antibiyogramı için plastik (polystyrene) test tüplerine Vitek 2, AST

022 (bioMerieux, Fransa) kartları konuldu ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda vitek 2 sistemine yüklendi.

3.2.2 Disk difüzyon yöntemi

Bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılığı Kirby – Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) doküman M2-A9 önerileri dikkate alınarak Mueller-Hinton agarda yapıldı (60). Steril, tek kullanımlık, 15 cm çaplı petri plaklarına 4 mm yükseklikte besiyeri olacak şekilde Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere) döküldü ve kullanılıncaya kadar buzdolabında +4°C’de bekletildi. Kültür plaklarında saf koloni halinde üremiş olan bakteri kolonilerinden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklık sağlanacak şekilde süspanse edildi. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri üzerine yaygın ekim yapıldı. Plakların kurumasından sonra üretici firmalardan sağlanan antibiyotik diskleri plaklara apliance edildi.

Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri; piperasilin 100 µg, tikarsilin 75 µg, seftazidim 30 µg, gentamisin 10 µg, piperasilin-tazobaktam 100 µg/10 µg, tikarsilin/klavulonat 85 µg, tetrasiklin 30 µg, doksisiklin 30 µg, siprofloksasin 5 µg, levofloksasin 5 µg, tigesiklin 15 µg (Oxoid, İngiltere), ampisilin/sulbaktam 20 µg/10 µg, sefepim 30 µg, sefotaksim 30 µg, seftriakson 5 µg, imipenem 10 µg, meropenem 10 µg, tobramisin 10 µg, amikasin 30 µg, trimetoprim/sulfametaksazol 1.25 /23.75 µg, aztreonam 30 µg, rifampisin 30 µg, polimiksin B 300 µg ve kolistin 10 µg (Bioanalyse, Türkiye) idi. Her *Acinetobacter* kökeni için çapı 15 cm olan iki petri kutusu kullanıldı. Petri kutularının her birine 12 antibiyotik diski kenardan 15 mm, birbirinden 25–30 mm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. Petri kutuları 35–37°C’de, 18–24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü. Elde edilen sonuçlar CLSI kriterlerine göre Tablo 2’te belirtildiği şekilde duyarlı (S), orta duyarlı (I) veya dirençli (R) olarak yorumlandı .

Tablo 2. *Acinetobacter baumannii* suşlarının CLSI tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları (60)

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

En az üç antibiyotik sınıfının tipik antibiyotiklerine dirençli olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlandı. Bu amaçla kullanılan antibiyotik sınıfları; aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin), antipseudomonal penisilinler (piperasilin, tikarsilin), karbapenemler (imipenem,

meropenem), sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson, sefotaksim) ve kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) ve buna ek olarak kolistin, ampisilin/sulbaktam ve/veya tetrasiklinlerdir (tetrasiklin, doksisisiklin). Yukarıda sayılan antibiyotik sınıflarından en az üçüne dirençli olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlandı. Bu suşların polimiksin B, kolistin ve tigesikline karşı antimikrobiyal duyarlılıkları E test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri yapılarak araştırıldı.

3.2.3. E Test yöntemi

Disk difüzyon yöntemi ile çoğul dirençli olarak değerlendirilen *Acinetobacter* suşlarının polimiksin B, kolistin ve tigesikline duyarlılıklarının Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) düzeyinde saptanması için E-test yöntemi kullanıldı.

Çalışmaya alınan 95 MDR *A. baumannii* kökeninin her biri ile steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklıkta süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile Mueller Hinton besiyeri içeren 15 cm çapındaki plak yüzeyine yaygın ekim yapıldı. Plaklar kuruduktan sonra polimiksin B, kolistin ve tigesiklin stripleri (AB Biodisk, İsveç) yerleştirildi. Plaklar $35\pm2^{\circ}\text{C}$ 'de, 20-24 saat inkübe edildikten sonra E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktalardaki MİK değerleri okunarak kaydedildi (Resim 2).

Kolistin ve polimiksin B için elde edilen MİK değerleri CLSI'nin önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile kesiştiği noktalardaki MİK değeri $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ olduğunda dirençli, $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ olduğunda duyarlı olarak değerlendirildi. Tigesiklin için CLSI standartları olmadığından FDA standartları kriter alındı. Tigesiklin için E-test Minimum MİK değeri Food and Drug Administration (FDA) kriterlerine göre; $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ise dirençli, 4-6 $\mu\text{g/ml}$ ise orta derecede duyarlı ve $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ise duyarlı olarak değerlendirildi.



Resim 2. *Acinetobacter baumannii*'nin kolistin, polimiksin B ve tigesikline duyarlılığının E-test yöntemiyle gösterilmesi.

3.2.4. Broth mikrodilüsyon yöntemi

Acinetobacter baumannii'nin kolistin, polimiksin B ve tigesikline karşı duyarlılığının araştırılması için broth mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. Bu yöntem, antimikrobiyal duyarlılığın araştırılmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Kolistin sülfat (Sigma Aldrich, ABD), polimiksin B sülfat (Sigma Aldrich, ABD) ve tigesiklin (Wyeth Research, Pearl River, NY, ABD) aktif maddeleri üreticinin önerileri doğrultusunda serum fizyolojik içinde süspansiyon edilerek hazırlandı. Katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (CAMHB, Oxoid, İngiltere) CLSI önerileri doğrultusunda 20-25 mg/L Ca^{++} ve 10-12.5 mg/L Mg^{++} eklenerek, katyon ayarı yapıldı (60). İlk olarak her üç antibiyotiğin 64 µg/L olacak şekilde ilk konsantrasyonu hazırlandı. Daha sonra CAMHB konmuş mikro platelerin ilk kuyucuğuna hazırladığımız antibiyotik süspansiyonundan 50 µl kondu. Daha sonra ilk kuyucuktan başlayarak seri dilüsyon yapıldı (32 µg/L-0.062)

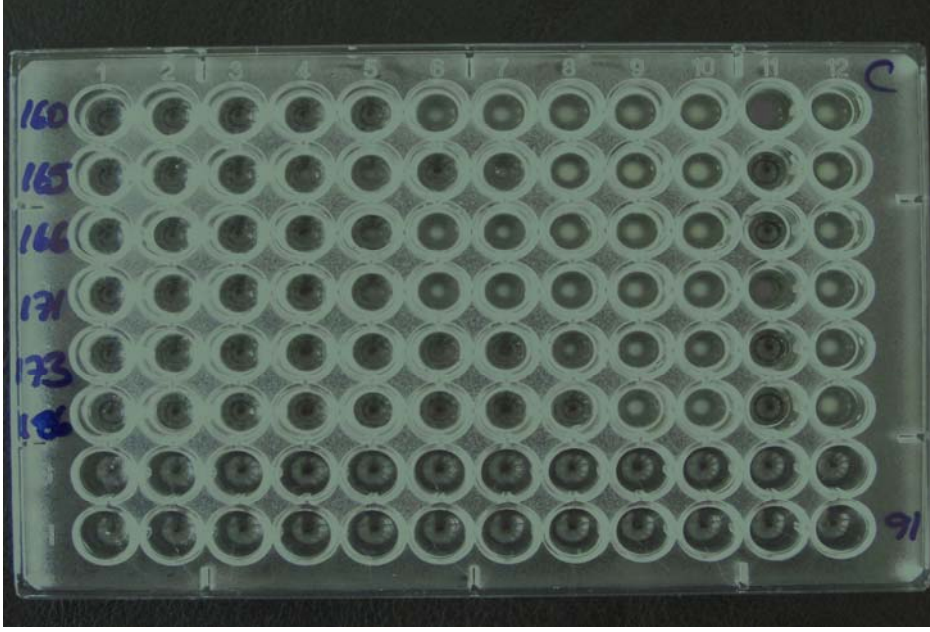
Acinetobacter baumannii kökenleri ile steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklıkta süspansiyon yapıldı. Bu süspansiyon mililitrede 5×10^5 bakteri olacak şekilde sulandırıldı. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin seri sulandırılmaları plate içinde hazırlandı. Hazırlanan inokulum 15 dakika içinde önceden seri sulandırım halinde antimikrobik ilaç (kolistin, polimiksin ve tigesiklin) ve Mueller Hinton Broth (MHB) konmuş, 96 kuyucuklu mikrodilüsyon plağının her kuyucuğuna kuyucuktaki hacmin % 10'unu geçmeyecek şekilde inoküle edildi. Mikroplaklar $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de, 20-24 saat inkübe edildi.

Üremenin olmadığı en düşük antimikrobiyal ilaç konsantrasyonu MİK olarak tespit edildi (Resim 3). Tigesiklin duyarlılık testinde, ilaç çok çabuk degranüle olduğundan MHB her çalışmada taze olarak hazırlandı. Mikrodilüsyon plağının 11. kuyucuğuna sadece antibiyotik ve besiyeri konularak negatif kontrol kuyucuğu oluşturuldu. Mikroplağın son kuyucuğuna ise antibiyotik koymayıp, sadece besiyeri ve bakteri süspansiyonu konularak çalışmanın pozitif kontrolü hazırlandı.

Tablo 3. CLSI kriterlerine göre MİK yorumlama değerleri

	Duyarlı (S)	Orta duyarlı (I)	Dirençli (R)
Kolistin	≥ 2	-	≤ 4
Polimiksin B	≥ 2	-	≤ 4
Tigesiklin	≥ 2	4-6	≤ 8

Yapılan testlerde kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kökeni kullanıldı.



Şekil.3. *Acinetobacter baumannii*'nin duyarlılığının broth mikrodilüsyon yöntemi ile gösterilmesi

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Verilerin analizinde Mc Nemar testi kullanılmış, elde edilen $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eylül 2006-Nisan 2008 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 *Acinetobacter* kökeni ile yapılmıştır.

Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin (n:200) 110'u (%55) yoğun bakım üniteleri (YBÜ), 7'si (%3.5) genel cerrahi, 10'u (%5) kalp ve damar cerrahisi, 12'si (%6) anestezi ve reanimasyon, 6'sı (%3) ortopedi ve travmatoloji, 8'i (%4) göğüs cerrahisi, 3'ü (%1.5) göğüs hastalıkları, 5'i (%2.5) infeksiyon hastalıkları, 15'i (%7.5) pediatri, 14'ü (%7) beyin cerrahisi ve 10'u (%5) diğer servislerde yatan hastalardan izole edilmiştir. *Acinetobacter* kökenlerinin soyutlandığı örneklerin gönderildikleri kliniklere göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının gönderildikleri kliniklere göre dağılımı

Klinik	Hasta sayısı (n:200)	%
İç Hastalıkları	110	55
Pediyatri	15	7.5
Beyin Cerrahisi	14	7
Anestezi ve Reanimasyon	12	6
Kalp Damar Cerrahisi	10	5
Göğüs Cerrahisi	8	4
Genel Cerrahi	7	3.5
Ortopedi ve Travmatoloji	6	3
İnfeksiyon Hastalıkları	5	2.5
Göğüs Hastalıkları	3	1.5
Diğer	10	5

Çalışmaya alınan *Acinetobacter*'lerin 85'i (%42.5) trakeal aspirattan, 32'si (%16) kandan, 20'si (%10) balgamdan, 20'si (%10) çeşitli cerrahi yaralardan, 16'sı (%8) kateterden, 13'ü (%6.5) plevral sıvıdan, 13'ü (%6.5) idrardan ve geriye kalan 14'ü (%7) çeşitli klinik örneklerden izole edildi. Bakterilerin soyutlandığı klinik örneklerin dağılımı Tablo 5 'te gösterilmiştir.

Tablo 5. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının soyutlandığı klinik örneklerle göre dağılımı

Örnek tipi	Örnek sayısı	Yüzde (%)
Treakeal aspirat	85	42.5
Kan	32	16
Balgam	20	10
Yara	20	10
Kateter	16	8
Plevra	13	6.5
İdrar	13	6.5
Diğer	14	7

Çalışmada incelenen *Acinetobacter* suşlarının Vitek 2 sistemiyle yapılan antibiyogram sonuçlarına göre en yüksek direnç aztreonama (178 %89) ve siprofloksasine (176 %88)'e karşı görüldü. Bunu sırasıyla piperasilin (169 %84.5), tikarsilin (168 %84), sefpirom (167 %83.5), pefloksasin (163 %81.5), seftazidim (160 %80), isepamisin (155 %77.5), tikarsilin/klavulanikasit (157 %77.5), piperasilin/tazobaktam (125 %62.5), trimetoprim / sulfametaksazol (115 %57.5), sefepim (110 %55), amikasin (92 %46), imipenem (86 %43), gentamisin (85 %42.5), netilmisin (40 %20), tobramisin (27 %13.5) ve meropenem (22 %11) direnci izledi. Vitek 2 sistemine göre duyarlı, orta duyarlı, dirençli olarak belirlenen *A. baumannii* izolatlarının antibiyogram sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. *Acinetobacter baumannii* suşlarının Vitek 2 sistemine göre antimikrobiyal duyarlılık sonuçları

Antibiyotikler	Duyarlı (S)		Orta duyarlı (I)		Dirençli (R)	
	N	%	n	%	n	%
Amikasin	85	42.5	23	11.5	92	46
Aztreonam	17	8.5	5	2.5	178	89
Sefepim	36	18	54	27	110	55
Sefpirom	24	12	9	4.5	167	83.5
Seftazidim	27	13.5	13	6.5	160	80
Siprofloksasin	21	11.5	3	1.5	176	88
Kolistin	200	100	-	-	-	-
Gentamisin	89	44.5	26	13	85	42.5
İmipenem	109	54.5	5	2.5	86	43
İsepamisin	43	21.5	2	1	155	77.5
Meropenem	128	64	50	25	22	11
Netilmisin	138	69	22	11	40	20
Pefloksasin	32	16	5	2.5	163	81.5
Piperasilin	29	14.5	2	1	169	84.5
Piperasilin/Tazobaktam	29	14.5	46	23	125	62.5
Tikarsilin	27	13.5	5	2.5	168	84
Tikarsilin/Klavulonat	33	16.5	10	5	157	78.5
Tobramisin	127	63.5	46	23	27	13.5
TMP/SMX	85	42.5	-	-	115	57.5

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoksazol

Tablo 7. *Acinetobacter baumannii*'nin izolatlarının disk difüzyon yöntemine göre antimikrobiyal duyarlılık sonuçları

	Duyarlı (S)		Orta duyarlı (I)		Dirençli (R)	
	n	%	n	%	n	%
Tikarsilin	32	16	18	9	150	75
Piperasilin	21	11.5	4	4.5	175	87.5
Sulbaktam/Ampisilin	45	2.5	7	3.5	148	74
Piperasilin/Tazobaktam	18	9	6	3	176	88
Tikarsilin/Klavulonat	23	11.5	17	8.5	160	80
Sefepim	17	8.5	5	2.5	178	89
Seftazidim	18	9	10	5	172	86
Sefotaksim	7	3.5	13	6.5	180	90
Seftriakson	10	5	15	7.5	175	87.5
İmipenem	89	44.5	4	2	107	53.5
Meropenem	99	49.5	10	5	91	45.5
Gentamisin	55	27.5	6	3	139	69.5
Amikasin	35	17.5	6	3	159	79.5
Tobramisin	94	47	12	6	94	46
Tetrasiklin	32	16	13	6.5	155	77.5
Doksisiklin	137	68.5	19	9.5	44	22
Siprofloksasin	32	16	4	2	164	82
Levofloksasin	41	21.5	20	10	139	69.5
TMP/SMX	36	18	10	5	154	77
Rifampisin	27	13.5	87	43.5	86	43
Azitromisin	35	17.5	34	17	131	65.5
Kolistin	200	100	-	-	-	-
Polimiksin B	197	98.5	2	1	3	1.5
Tigesiklin	168	54	20	40	12	6

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoksazol

Disk difüzyon yöntemi ile *A. baumannii* izolatlarının direnç durumları incelendiğinde, en yüksek direnç sefotaksim (180 %90) ve sefepime (178 %89) karşı görülmüştür. Kolistine dirençli suşa rastlanmazken, polimiksin B (3 %1.5) ve tigesikline (12 %6) direnç oranları çok düşüktür. Disk difüzyon yöntemiyle elde edilen antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Disk difüzyon yöntemi ve Vitek 2 sisteminin her ikisi ile de çoğul dirençli (MDR) olarak bulunan *A. baumannii* suşlarının kolistin, polimiksin B ve tigesikline karşı direnç durumları E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile araştırıldı.

Çoğul dirençli 95 *A.baumannii* suşunun üzerinde tigesiklinin etkinliği yapılan E-test ile ölçüldüğünde, 17 suşun (%17.8) dirençli olduğu, 6 suşun (%6.3) orta duyarlı ve geriye kalan 72 (%75.7) suşun duyarlı olduğu tespit edildi. E-test ile bakıldığında polimiksin B’ye karşı dirençli 5 (%5.2) suş bulundu. Test edilen *A. baumannii* suşlarının tamamı kolistine karşı duyarlıydı (95 100%). Tigesiklin, kolistin ve polimiksin B’nin E-test ile tespit edilen antimikrobiyogram sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin *A. baumannii*’ye karşı etkinliğinin E-test ile gösterilmesi

	Duyarlı (S)		Orta duyarlı (I)		Dirençli (R)	
	n	%	n	%	n	%
Kolistin	95	100	-	-	-	-
Polimiksin B	90	97.4	-	-	5	5.2
Tigesiklin	72	75.7	6	6.3	17	17.8

Broth mikrodilüsyon yöntemine göre *A. baumannii* suşlarının 3’ü (%3.1) polimiksin B’ye dirençli iken, 2’si (%2.1) orta duyarlı bulundu. Tigesikline karşı izolatların 5’i (%5.2) dirençli iken, 4’ü (%4.2) orta duyarlıydı. Kolistine karşı bütün *A. baumannii* suşları duyarlıydı. Broth mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlar Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin *A. baumannii*’ye karşı etkinliğinin broth mikrodilüsyon yöntemi ile gösterilmesi

	Duyarlı (S)		Orta duyarlı (I)		Dirençli (R)	
	n	%	n	%	n	%
Kolistin	95	100	-	-	-	-
Polimiksin B	90	97.4	2	2.1	3	3.1
Tigesiklin	86	90.5	4	4.2	5	5.2

Çalışmada çoğul dirençli olduğu saptanan 95 adet *A. baumannii* izolatının kolistin, polimiksin B ve tigesikline duyarlılıklarının disk difüzyon, E-test ve mikrodilüsyon yöntemleriyle elde edilen sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kolistin, polimiksin B ve tigesiklinin *A. baumannii*'ye karşı direnç oranlarının, disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile gösterilmesi

	Disk Difüzyon		E- Test		Broth Mikrodilüsyon	
	n	%	n	%	n	%
Kolistin	-	-	-	-	-	-
Polimiksin B	3	3.1	5	5.2	3	3.1
Tigesiklin	12	12.6	17	17.8	5	5.2

İstatiksel olarak yapılan analizlerde; *A. baumannii* suşlarının polimiksine karşı direncinin disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile değerlendirilmesi sonucunda her iki yöntem arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.500$) (Tablo11). Aynı şekilde, polimiksin direncinin broth mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri ile karşılaştırıldığında, her iki yöntem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.500$) (Tablo 12).

Tablo.11. Polimiksinin *A. baumannii*'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri karşılaştırması

BM \ DD	BM	
	S	R
DD		
S	90 (%94.7)	-
R	2(%2.1)	3(%3.1)

BM: Broth Mikrodilüsyon, DD: Disk Difüzyon, p=0.500.

Tablo.12. Polimiksinin *A. baumannii*'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının E-Test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması

BM \ ET	BM	
	S	R
ET		
S	90 (%94.7)	-
R	2(%2.1)	3(%3.1)

BM: Broth Mikrodilüsyon, ET: E-Test, p=0.500.

Tigesiklinin broth mikrodilüsyon ve disk difüzyon testi ile *A.baumannii*'ye karşı duyarlılığının istatistiksel analizinde ise p=0.125 bulunarak, yöntemler arasındaki farkın anlamsız olduğu tespit edildi (Tablo 13). Tigesiklin duyarlılığı broth mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri ile araştırıldığında, her iki antimikrobiyal duyarlılık yönteminin arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.000) (Tablo 14).

Tablo.13. Tigesiklinin *A. baumannii*'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması

BM \ DD	S	R
S	86 (%90.5)	-
R	4(%7.3)	5(%5.2)

BM: Broth Mikrodilüsyon, DD: Disk Diffüzyon, p=0.125.

Tablo.14. Tigesiklinin *A. baumannii*'ye karşı antimikrobiyal duyarlılığının E-Test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırması

ET \ BM	S	R
S	78 (%82.1)	-
R	12(%12.6)	5(%5.2)

BM: Broth Mikrodilüsyon, ET: E Test, p=0.000.

5.TARTIşMA

Hastane infeksiyonları yüksek morbidite, mortalite oranları ve ek tedavi maliyeti nedeni ile günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Gelişmiş ölkelerde hastane infeksiyonlarının sıklığı %5-10 arasında görülürken, gelişmekte olan ölkelerde bu oran %25'e kadar yükselmektedir (61).

Son yıllarda özellikle yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere hastane infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenlerin arasında *Acinetobacter* cinsi bakteriler gelmektedir. Bunlar içerisinde en sık izole edilen köken *A. baumannii*'dir. *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem çoğul dirençli kökenlerin sayısında artma ve bunun sonucunda tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinde azalmadır (3,5).

Doğada yaygın olarak bulunan *Acinetobacter* türleri özellikle hastane çevresindeki nemli ortamlarda, hatta kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmektedir (62). Hastane infeksiyonları içerisinde Gram negatif bakterilerin görülme sıklığı ve dağılımları hastaneler arasında farklılık göstermektedir. Amerikan Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveyans Sistemi (National Nosocomial Infections Surveillance System, NNIS) verileri *Acinetobacter* türleri ile gelişen hastane infeksiyonu insidansında önemli artış olduğunu vurgulamaktadır. Buna göre, 1975 yılında görölen Gram negatif kaynaklı hastane infeksiyonlarının %1.4'ünü *Acinetobacter* türleri oluştururken, 2003'te bu oran %6.2'ye çıkmıştır (63). Avrupa'da yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonu prevalansını belirlemek üzere 1995 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada (European Prevalence of Infection in Intensive Care, EPIC) ise *Acinetobacter* infeksiyonları (%10) yedinci sırada yer almaktadır (64).

Ülkemizde yedi üniversite ve bir eğitim hastanesinin YBÜ'lerinde ardışık yıllarda yapılmış çok merkezli iki çalışmada hastalardan izole edilen Gram negatif bakteriler arasında *Acinetobacter* türlerinin 1999'da (%10.7) dördüncü (65), 2000 yılında ise (%21.9) ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (66). Hastanemiz Enfeksiyon Kontrol Komitesi'nin süveyans verilerine göre; *A. baumannii*'nin hastane enfeksiyonu oluşturma sıklığı 2008 yılı içinde %27 olup, tüm etkenler arasında birinci sırada yer almaktadır.

Çalışmamızda, hastanemizde izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinin (n:200), 110'u (%55) yoğun bakım üniteleri, 7'si (%3.5) genel cerrahi, 10'u (%5) kalp ve damar cerrahisi, 12'si (%6) anestezi ve reanimasyon, 6'sı (%3) ortopedi ve travmatoloji, 8'i (%4) göğüs cerrahisi, 3'ü (%1.5) göğüs hastalıkları, 5'i (%2.5) enfeksiyon hastalıkları, 15'i (%7.5) pediatri, 14'ü (%7) beyin cerrahisi ve 10'u (%5) diğer servislerde yatmakta olan hastalardan soyutlanmıştır.

Acinetobacter kökenlerinin, yoğun bakım, anestezi ve reanimasyon ile diğer cerrahi kliniklerde daha sık hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmasının nedeni, bu kliniklerde kritik hastaların olması ve bu hastalara uygulanan mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık olması ile ilişkilendirilmiştir.

Acinetobacter baumannii son yıllarda hastane enfeksiyonlarında ve özellikle de yoğun bakım ünitelerinde ventilatörle ilişkili pnömonide sık karşılaşılan etkenlerden biridir. Yenidoğan, yaşlı ve altta yatan ağır hastalığı olmak bu bakteri ile enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdendir (10).

Acinetobacter suşlarının izole edildiği örneklerin dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Çolpan ve ark.'nın (67) Ankara'da yaptıkları çalışmada örneklerin %36.1'i trakeal aspirat, %25'i kan, %22.2'si idrar, %8.3'u dekubitis yara yeri, %8.3'u ise cerrahi yara; Düzce'de Yavuz ve ark.'nın (13) çalışmasında örneklerin %27'si trakeal aspirat, %21'i idrar, %16'sı balgam, %13'u yara yeri materyali, %8'i kan; Palabıyıkoglu ve ark.'nın (68) çalışmasında örneklerin %38'i trakeal aspirat, %28'i kan, %20'si yara yeri materyali, %12'si idrar; Erol ve ark.'nın (69) çalışmasında örneklerin %28'i trakeal aspirat, %12'si kan, %47'si yara, %10'u idrar; Baştürk ve ark.'nın (70)

çalışmasında örneklerin %50'si trakeal aspirat, %46'sı kan, %0.5'i yara; Gülhan ve ark. (71) çalışmasında ise örneklerin %3'ü trakeal aspirat, %20'si kan, %40'ı yara ve %24'ü idrar olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda *A. baumannii* izole edilen 200 örneğin 85'i (%42.5) trakeal aspirat, 32'si (%16) kan, 20'si (%10) yara yeri, 20'si (%10) balgam, 16'sı (%8) kateter, 13'ü (%6.5) plevra ve 13'ü (%6.5) idrar örneği idi. Bu konudaki literatürü incelediğimizde ülkemizde yapılan çalışmalarda, bu çalışmada olduğu gibi, etkenlerin büyük çoğunluğu solunum sistemine ait örneklerden izole edilmiştir (Tablo 15). *Acinetobacter* türleri sıklıkla YBÜ'deki mekanik ventilatörlü hastalarda solunum sistemi enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bu çalışmada *A. baumannii*'nin yüksek oranda trakeal aspirattan izole edilmesinin ventilatör ekipmanlarındaki kolonizasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 15. Türkiye'de yapılmış olan çeşitli çalışmalarda *Acinetobacter* türlerinin izole edildiği örneklerin dağılımı

Çalışma	Yıl	Toplam	Trakeal aspirat %	Kan %	Yara %	İdrar %	Diğer %
Palabıyıkoglu ve ark.(68)	1999	50	38	28	20	12	2
Erol ve ark.(69)	2002	60	28	12	47	10	5
Yavuz ve ark.(13)	2004	114	27	8	13	21	30.7
Baştürk ve ark.(70)	2005	22	50	46	0.5	-	-
Gülhan ve ark.(71)	2006	205	3	20	40	24	13.6
Çolpan ve ark.(67)	2007	120	15.8	21.7	45	17.5	-
Bu çalışma	2008	200	42.5	16	10	6.5	25

1970'li yıllarda nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları gentamisin, minosiklin, nalidiksik asit, ampisilin ve karbenisilin ile tek başına veya kombine kullanılarak kolayca tedavi edilebilmekte iken, 1971-1974 yıllarında gittikçe artan direnç görülmeye başlamıştır. Bugün *Acinetobacter* izolatları sıklıkla kullanılan aminopenisilinler, üreidopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir. Sefepim, sefaperazon-sulbaktam gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokinolonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte, son on yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* türleri için elde edilen MİK

değerlerinde artış saptanmaktadır (3). Bir çok çalışmada karbapenemler de dahil bir çok antibiyotiğe direnç gösteren *Acinetobacter* kökenleri ile oluşan salgınlar bildirilmiştir (33).

Acinetobacter baumannii'nin sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde önde gelen rehber invitro duyarlılık deneyleridir. Bunlar arasında broth mikrodilüsyon yöntemi ile agar dilüsyon yöntemi "altın standart" olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal direncin bakteriyel mekanizmaları ve klinik yanıtla ilgili mevcut bilgilerdeki eksiklikler belirleyici noktalarda hatalara yol açmaktadır. Ayrıca güvenilirlik ve farklı disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemi gibi duyarlılık testlerinin karşılaştırılması açıkça onaylanmamıştır (11).

Karbapenemler tüm beta-laktam antibiyotikler içinde antibakteriyel etkisi en geniş spektrumlu olan antibiyotiklerdir (72). Karbapenemler bugün için *A. baumannii*'nin sebep olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde altın standart gibi gözükmekle birlikte, *Acinetobacter* türlerinde dünyada giderek artan karbapenem direnci bildirilmektedir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* ilk olarak 1991 yılında rapor edilmiştir. Pan drug rezistan (PDR) *A. baumannii* ise Taiwan'da 1998 yılında belgelenmiştir (73).

Acinetobacter kökenlerinde beta-laktam antibiyotiklere direnç en sık kromozom ve plazmidler tarafından kodlanan beta-laktamazların varlığına bağlıdır. Bunun yanı sıra dış membran geçirgenliğinin azalması ve penisilin bağlayan protein (PBP)'lerin afinitesinde azalma da beta-laktam antibiyotik direncine yol açmaktadır (32).

Günümüze kadar bir çok beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Her yeni enzim sayesinde bakterilerin bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıkları azalmakta veya tamamen kaybolmaktadır. İmipenem veya meropenemden herhangi birini veya her ikisini de hidrolize edebilen enzimlere karbapenemazlar denir. Çoğunlukla IMP ve VIM türü olan bu enzimler, aktif bölgelerinde taşıdıkları metal iyonları nedeniyle Metallo Beta-Laktamazlar (MBL) olarak ta adlandırılırlar. Karbapenemaz üreten bakteriler, neredeyse tüm beta-laktamlara karşı dirençli olmakla birlikte, bu direnci engelleyebilecek klinik kullanımı olanaklı olan herhangi bir beta-laktamaz inhibitörü de bulunmamaktadır. Ayrıca bu suşlar, beta-laktam olmayan ilaçlara da sıklıkla dirençli olmaktadır (74).

Ülkemizin de içinde bulunduğu 11 Avrupa ülkesinde, 30 merkezde yapılan 1997-2000 Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programında imipenem ve meropenem en etkili antibiyotik olarak bildirilmiş, ancak sulbaktam/ampisilin ve kolistin bu programda test edilmemiştir. Çeşitli ülkelerde farklı direnç varyasyonları rapor edilmiştir. Çalışmaya katılan 11 ülke (Belçika, Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Almanya, İtalya, Polonya, Rusya, İsveç, İsviçre, Türkiye ve Büyük Britanya) arasında Türkiye, hemen hemen test edilen tüm antibiyotiklere en yüksek direnci göstermiştir, Türkiye'yi İtalya ve Büyük Britanya izlemiştir (75).

Daha yakın zamanda, 2006 yılında, 12 ülke ve 40 merkezde yapılan MYSTIC programında ise imipenem (%42.5) ve meropenem (%43.4) direncinde hatırı sayılır bir artış olduğunu açıklamışlardır (75). Altı farklı merkezde yürütülen Hitit çalışmasında ise kan, steril vücut sıvıları, idrar, solunum yollarından izole edilen *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının geniş spektrumlu beta-laktamlara duyarlılık oranları incelenmiştir (76). Bu çalışmaların sonuçlarına göre karbapenemler *Enterobacteriaceae* üyelerinde etkinliklerini korurken, suşların izole edildiği hastane birimine göre değişmekle birlikte *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında direnç oranlarının % 40'a ulaştığı görülmektedir (76)(Tablo 16).

Tablo.16. Çok merkezli süveyans çalışmalarında *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde antibiyotik duyarlılık oranları (75,76).

Çalışma	IMP %	MER %	CFP/SUL %	CEZ %	SEF %	PIP/TAZ %	CIP %	AMI %
NPRS-2003	66	-	47	3	19	7	13	24
MYSTIC-2002	46	49	-	16	20	13	19	23
MYSTIC-2000-2003	56	61	-	14	24	15	19	47
HİTİT-2004	48	-	59	18	23	21	-	-

IMP: İmipenem, MER: Meropenem, CFP/SUL: Sefaperazon/Sulfametoksazol, SEF: Sefepim, PIP/TAZ: Piperasilin /Tazobaktam, CIP: Siprofloksasin, AMI: Amikasin.

NPRS: The Nosocomial Pathogens Resistance Surveillance, **MYSTIC:** Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, **HİTİT:** Türkiye'de çok-merkezli in-vitro direnç süveyansı çalışması

Bizim hastenemizde 2004 yılında Karslıgil ve ark. (77) yaptığı bir çalışmada *Acinetobacter* suşlarının imipenem direnci %9.6 oranındayken bizim çalışmamızda ise %53.5 oranında bulunarak oldukça yüksek bir artış saptanmıştır. Bunların dışında ülkemizde ve dünya genelinde yapılmış, *A. baumannii*'nin karbapenem direnciyle ilgili bir çok çalışma vardır. Bunlardan imipenem ve meropenemle sırasıyla, Yu ve ark. (72) %100 ve %100, Mezzatesta ve ark. (22) %50 ve %59, Rao ve ark. (78) imipenemle %100 oranında direnç bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise Gazi ve ark. (79) imipenem ve meropenemle sırasıyla %62.2 ve %55.9, Ardic ve ark. (28) %77 ve %74, Dünder ve ark. (77) %29 ve %30, Toraman ve ark. (74) %74 ve %68 oranında duyarlılık bildirmişlerdir. Bu çalışmada izole edilen *A. baumannii* kökenleri disk difüzyon yöntemi ile imipenemle %53.5, meropenemle %45.5 dirençli iken, otomatize sistemle yapılan antimikrobiyal duyarlılık testi ile imipenemle %43, meropenemle %41 oranlarında dirençli bulunmuştur.

Ülkemizde ve dünya genelinde yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'ye karşı antipseudomonal penisilinlerin etkinliğinin kısıtlı olduğu görülmüştür. Yavuz ve ark. (13) yaptıkları çalışmada piperasilin ve piperasilin/tazobaktam direncini sırasıyla %93, %72, Candevir ve ark. (1) %89.8, %67.4, Erben ve ark. (32) %100, %78 ve Gündüz ve ark. (80) %97.7, %92.6, Akan ve ark. (81) %99, %98, Demirbakan ve ark. (82) %75, %65, Özlü ve ark. (83) %88, %88 oranında bulmuşlardır. Ayrıca Yaylı ve ark. (84) yaptıkları çalışmada piperasiline %99.5, Toraman ve ark. (74) ise %100 oranında direnç tespit etmişlerdir. Tikarsiline karşı Yaylı ve ark. (84) %91.5, Akan ve ark. (81) %97 oranında direnç tespit etmişlerdir. Özer ve ark. (85) piperasilin/tazobaktam direncini %92, Demiraslan ve ark. (86) %70, Üsküdar Güçlü ve ark. (87) %100, Ardic ve ark. (28) %69, Sesli Çetin ve ark. (88) %77.5 olarak bildirmişlerdir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda Mohanty ve ark. (89) %24.3, Mezzatesta ve ark. (22) %44, Landman ve ark. (90) %80 oranında piperasilin/tazobaktam, Ling ve ark. (91) ise %12.8 oranında piperasilin direnci bildirmişlerdir.

Çalışmamızda disk difüzyon yöntemi ile piperasiline %87.5, tikarsiline %75 oranında direnç saptanırken, otomatize sistem ile sırasıyla %84.5 ve %84

oranlarında direnç tespit edimiştir. Bu oranlar yukarıda adı geçen çalışmalarda saptanan direnç oranları ile benzerdir.

Çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC-2003'te piperasilin/tazobaktama %84 oranında direnç bulunmuştur (75). Görüldüğü üzere piperasilin/tazobaktam direncinde çeşitli çalışmalarda farklı veriler tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise piperasilin/tazobaktama disk difüzyon yöntemi ile %88, otomatize sistem ile %62.5 oranında direnç gözlenmiştir. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumludur.

Tikarsilin/klavulanik asit direncine baktığımızda *A. baumannii*'nin bu ajana karşı da dirençli olduğunu görüyoruz. Ülkemizde Akan ve ark. (81) %93, Toraman ve ark. (74) %90, Candevir ve ark. (1) %68.2, Köseoğlu-Eser ve ark. (92) %82.4, Demirbakan ve ark. (82) %57, Küçükbasmacı ve ark. (93) %80 oranında tikarsilin/klavulanik asite direnç bildirirken, diğer ülkelerden Ling ve ark. (91) %74.9 oranında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda tikarsilin /klavulanik asite karşı disk difüzyonla %80, otomatize sistemle %78.5 oranında direnç bulunmuştur. Görüldüğü üzere antipseudomal penisilinlerin *A. baumannii*'ye olan etkinlikleri oldukça düşüktür.

Acinetobacter türlerinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının denendiği bir çalışmada Visalli ve ark. (94) ampisilin/sulbaktamı en etkili preparat olarak değerlendirilmiştir. *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktama duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın invitro, intrensek antimikrobiyal etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu etki sadece invitro koşullarda değil, klinik uygulamada da geçerlidir. Sulbaktamın PBP 2 ve PBP 1'e klinik olarak ulaşılabilir seviyede bağlandığı bildirilmiştir (32).

Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalara göre *A. baumannii*'de ampisilin/sulbaktama karşı da giderek artan direnç gözlenmektedir. Erben ve ark. (32) %68, Akan ve ark. (81) %90, Gündüz ve ark. (80) %90.2, Yavuz ve ark. (13) %82, Nerjaku ve ark. (95) %73.9, Üsküdar Güçlü ve ark. (87) %67, Vançelik ve ark. (96) %69.1, Candevir ve ark. (1) %77.1 oranında direnç tespit

etmişler, hatta Gazi ve ark. (79) 2000 yılında %62.1 olan ampicilin/sulbaktam direncini, 2004 yılında %84.7 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ampicilin/sulbaktam direnci %74 oranında bulunmuş olup, mevcut çalışmalarla elde edilen direnç oranları ile uyumludur.

Sefalosporinlere olan direnç diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi artmaktadır. Çok merkezli MYSTIC-2003 (56) çalışmasında seftazidime %89.3, sefepime %74.8, sefotaksime %93.9, Yavuz ve ark. (13) sefepime %75, seftazidime %93, seftriaksona %100, Çetin ve ark. (88) sefepime %62, seftazidime %85.3, seftriaksona %92.2, Eser ve ark. (92) seftazidime %76.4, sefepime %71, sefotaksime %88.2, seftriaksona %94.1 oranında direnç tespit etmişlerdir. Ayrıca Gülhan ve ark. (71) 2004'te seftazidime %80, sefepime %83 olan direnci 2006'da sırasıyla %88 ve %87 oranında, yine Avcı ve ark. (97) 2002-2003 yıllarında sefepime %43, seftazidime %85 oranında buldukları direnci, 2003-2005 yıllarında sırasıyla %63 ve %91 oranında artmış olarak tespit etmişlerdir.

Bu bulgular, sefalosporinlere direncin giderek artmakta olduğunu ve *A. baumannii*'nin en duyarlı olduğu sefalosporinin sefepim olduğunu göstermektedir. Diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yüksek oranda görülen sefalosporin direnci, muhtemelen geniş spektrumlu beta-laktamazların varlığı ve bu grup antibiyotiklerin dünyanın her yerinde olduğu gibi ülkemizde de çok yaygın kullanımı ile açıklanabilir. Çalışmamızda, disk diffüzyon yöntemi ile sefepime %89, seftazidime %86, sefotaksime %90, seftriaksona %87.5, otomatize sistem ile sefepime %55, seftpiroma %83.5, seftazidime %80 oranında direnç saptanmıştır.

Aminoglikozidler de *A. baumannii* tedavisinde sıklıkla kullanılan seçenektir ve genellikle kombinasyon tedavisi içerisinde yer alırlar. Aminoglikozidler *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde beta-laktam antibiyotiklerle kombine edildiklerinde sinerjik bakterisidal etki göstermeleri nedeni ile sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak *A. baumannii* diğer grup antimikrobiyaller gibi aminoglikozidlere de direnç göstermeye başlamıştır. Güler ve ark. (98)'nin yaptıkları çalışmada Gram negatif bakteriler arasında aminoglikozidlere (%75) en dirençli mikroorganizmanın *A. baumannii* olduğunu tespit etmişlerdir.

2000 – 2002 yılları arasında Jones ve ark. (99) yaptığı bir çalışmada ise *Acinetobacter*ler için ABD.'de gentamisine karşı direnç %47, Kanada'da %23, İtalya'da %72, Almanya'da %14 ve Fransa'da ise %43.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, antibiyotik direnci sürveyans çalışmalarının ülke bazında da yapılması gerekliliğini en iyi biçimde ortaya koymaktadır. Ülkemizde Erben ve ark. (32) amikasin için %86, tobramisin için %58 ve gentamisin için %96 oranında direnç saptamışlardır. Gazi ve ark. (79) yaptıkları çalışmada 2000 yılında amikasinine %20.7, gentamisine %74.1, netilmisine %20.7 oranında buldukları direnci, 2004'te sırasıyla %47.7, %90.1, %62.2 oranlarında ve artmış olarak tespit etmişlerdir. Bilgin ve ark. (100) amikasin ve gentamisine %68 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise disk difüzyon yöntemi ile amikasinine %79.5, gentamisine %69.5 ve tobramisine %46 oranında bulunduğumuz direnç, otomatize sistemde sırasıyla %46, %42.5, %13.5 olarak tespit edilmiştir.

Doksisiklin ve minoksiklinin *A. baumannii*'e karşı m kemmел etkili olduğunu, ancak tetrasiklinin aynı oranda etkili olmadığını bildirir çeşitli yayınlar vardır. İspanya'da 1990 yılında yapılan bir çalışmada test edilen *A. baumannii* izolatlarının %98'i doksisikline duyarlı bulunmuştur. Yine İspanya'da 1997-1999 yıllarında yapılan bir çalışmada test edilen *A. baumannii* izolatlarının %85'i tetrasikline dirençli bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen 247 *A. baumannii*'le yapılan 1997–1998 SENTRY çalışmasında tetrasiklin direnci %51 olarak tespit edilmiştir (12). Ülkemizde tetrasiklinlerin *A. baumannii*  zerine etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır. Bu konuyla ilgili olarak  etin ve ark. (88) yaptıkları çalışmada tetrasiklin direncini %49.6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *A. baumannii* kökenlerinde tetrasiklin direnci %77.5, doksisiklin direnci %22 oranında bulunmuş olup, doksisiklinin tetrasikline göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

Nonfermantatif mikroorganizmalarda gözlenen çoklu antibiyotik direnci tedavi güçlüğüne neden olmaktadır. Kinolonlar bu bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde iyi invitro aktiviteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak siprofloksasin başta olmak üzere bu antibiyotik grubuna dünyada ve ülkemizde giderek artan direnç oranları bildirilmektedir. Son yıllarda farklı bakteri türlerine karşı güçlü etkiye sahip olan geniş spektrumlu kinolonlar

geliştirilmiştir. Bu yeni jenerasyon ilaçlardan olan levofloksasin ülkemizde son yıllarda klinik kullanımda yerini almıştır. Etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda, siprofloksasinin *A. baumannii*'ye karşı in-vitro etkinliği en iyi olan kinolon olduğunun belirtildiği çalışmaların yanı sıra, levofloksasinin siprofloksasine yakın etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (59).

Ülkemizde kinolonların *A. baumannii*'ye etkinliğini inceleyen çeşitli yayınlarda bu bakterinin kinolonlara direnç geliştirdiği belirtilmiştir. Nitekim Gazi ve ark. (79) 2000 yılında %55.2 olan siprofloksasin direncini, 2004'te %68.5 olarak, Gülhan ve ark. (71) 2004'te %54 olan siprofloksasin direncini 2006'da %82, Avcı ve ark. (97) 2000-2003 yılında %63 olan direncin 2003-2005 yıllarında %95 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda çeşitli yayınlarda da siprofloksasin direnci yüksek olarak bildirilmiştir; Çetin ve ark. (88) yaptığı çalışmada %93, Özer ve ark. (85) %86, Eser ve ark. (92) %88.2 oranında siprofloksasin direnci bildirmişlerdir. Bu çalışmada siprofloksasin direnci disk difüzyon yöntemi ile %82, otomatize sistem ile %88 oranında saptanmıştır. Levofloksasin direnci disk difüzyon yöntemi ile %69.5 oranında bulunmuş olup, otomatize sistemde bu antibiyotik bulunmadığından çalışılmamıştır.

Acinetobacter baumannii'nin trimetoprim/sulfametaksazol direnci ülkemizde ve dış kaynaklı yayınlarda yüksek olarak bildirilmiştir. Chen ve ark. (20) %75, Jarousha ve ark. (101) %77.5, Gu ve ark. (102) %75.5, Yavuz ve ark. (13) %84, Köksal ve ark. (103) %83, Kiremitçi ve ark. (104) %68.7, Candevir ve ark. (1) %84.7, Küçükateş ve ark. (54) %86.7 oranında trimetoprim /sulfametaksazol direnci rapor etmişlerdir. Çalışmamızda disk difüzyon yöntemi ile %77, otomatize sistem ile %57.5 oranında direnç bulunmuştur.

Rifampisin *A.baumannii*'ye karşı hayvan denekler üzerinde ve invitro olarak bakterisidal etki göstermiştir. Aynı zamanda rifampisin ve sulbaktam kombinasyonunun MDR *A. baumannii*'ye karşı aditif ve sinerjistik etkisi vardır (105). Aynı şekilde rifampisinle kolistin kombinasyonunun *A.baumannii*'ye karşı sinerjistik ve bakterisidal etkisi mevcuttur (106). İnsanlarda rifampisinin *A. baumannii* menenjitinin tedavisinde kullanıldığını gösteren yayınlar (107) olmakla birlikte, invitro etkinliğini gösteren çalışmalar kısıtlıdır. Ancak rifampisine de çok çabuk direnç geliştiği bilinmektedir. Bu konuda Saballs ve

ark. (108) yaptığı çalışmada %70, Yen ve ark. (109) %48, Fernandez-Cuenca ve ark. (37) %50.7, Song ve ark. (106) %95 oranında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda ise mevcut çalışmalardan daha düşük olarak, rifampisine %43 oranında direnç tespit edilmiştir.

Bir monobaktam olan aztreonamın *A. baumannii* üzerine etkinliği çok düşüktür. Çalışmamızda da *A. baumannii*'ye karşı en yüksek direnci %86 oranıyla aztreonama karşı tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada da aztreonama diğer antimikrobiyallere göre çok daha yüksek direnç oranları tespit edilmiştir; Gazi ve ark. (79) %90.1, Henry ve ark. (110) %100, Hsueh ve ark. (31) %98, Candevir ve ark. (1) %96.2 oranlarında aztreonam direnci bildirmişlerdir.

Acinetobacter baumannii'yle ilgili diğer bir sorun ise etkenin antimikrobiyal direnç durumunun tanımlanması ile ilgili sorundur. Çeşitli çalışmalarda multi-drug resisten (MDR) ve pan-drug resisten (PDR) *A. baumannii* tanımlaması farklı şekillerde yapılmaktadır. Falagas ve ark. (29) 'nın yaptıkları bir çalışmada, multi-drug resisten (MDR) ve pan-drug resisten (PDR) *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'nın biyomedikal literatürde farklı tanımlamaları olduğunu tespit etmişlerdir. Konuyla ilgili 107 adet çalışmanın *A. baumannii* odaklı 50 tanesinde dikkat çekici oranlarda çeşitlilik saptamıştır. Buna göre sözü edilen 50 çalışmanın büyük bölümünü kapsayan 24'ünde, en az üç antibiyotik ajan sınıfının tipik antibiyotiklerine dirençli olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır. Test edilen bu antibiyotikler; aminoglikozidler, antipseudomonal penisilinler, karbapenemler, sefalosporinler ve kinolonlar olup, bunlara ek olarak kolistin, ampisilin/sulbaktam ve/veya tetrasiklinler de (doksisisiklin veya minosiklin) gruba dahil edilmiştir. İncelemeye alınan 50 çalışmanın sekizinde ise, çalışmada ise test edilen tüm antibiyotik ajanların hepsine dirençli bulunan suşlar MDR olarak tanımlanmıştır (43). Sonuç olarak, aminoglikozid, antipseudomonal penisilin, karbapenem, sefalosporin ve kinolon sınıfı antibiyotiklerin en az üçüne dirençli olan *A. baumannii* izolatları MDR *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmada duyarlılıkları test edilen 200 *A. baumannii* suşunun 95'i (%47.5) MDR *A. baumannii* olarak tanımlanmıştır. Ülkemizden ve

dünyadan veriler ışığında çoğul dirençli bakterilerde alternatif tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu görülmektedir. Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin ortaya çıkışı ve onlarla mücadele için yeni antibiyotiklerin olmayışı, polimiksinlerin yeniden kullanıma girmesine yol açmıştır. Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) klinik uygulamada en çok kullanılan polimiksin türevleridir. Polimiksinler, *Acinetobacter* türleri, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* türleri dahil birçok Gram negatif bakteriye karşı etkilidir. Yıllardır dünyada yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ciddi ve sık nefrotoksik-nörotoksik etkileri nedeniyle parenteral kullanımları yaklaşık 20 yıl önce çoğu ülkede kistik fibrozlu hastaların tedavisi haricinde terkedilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* ile oluşan pnömoni, bakteremi ve üriner sistem infeksiyonları dahil ciddi infeksiyonu olan hastaların tedavisinde iv polimiksin verilmesine ilişkin yeni çalışmalar, bu antibiyotiklerin kabul edilebilir etkileri olduğu ve daha önce rapor edilenlere göre daha az toksik etki görüldüğü kanısına yol açmaktadır (43).

1970 yılında NCCLSI (şimdiki adıyla CLSI), kolistin ve polimiksin B için duyarlılık sınır değerlerini yayınlamıştır. 2007'de polimiksinlerin duyarlılık standartları tekrar yayınlanmıştır, buna göre bir suşun polimiksin B için $MİK \geq 4$ $\mu\text{g/L}$ olması dirençli olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir. Diğer önemli bir nokta; CLSI, duyarlılık testlerinde kolistin sülfat tozunun kullanılmasını önermektedir. Çünkü kolistin meta sülfat invitro duyarlılık testlerinin inkübasyonu sırasında hidrolize olup, duyarlılık testlerinin sonuçlarını etkilemektedir. Bu da laboratuvarlar arasında polimiksinlerin duyarlılık profilleri konusunda potansiyel olarak farklılığa yol açabilmektedir (57).

Kolistin ve polimiksin B'nin moleküler büyüklüğü ve agara zayıf difüzyonu, disk difüzyon testlerinin bu antimikrobiyaller için doğru sonuç vermekte yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Perez ve ark. (11), E-Test sonuçlarının, MİK değerleri 1-2 mg/L olduğu durumlarda broth mikrodilüsyon yöntemiyle komfirm edilmesini önermişlerdir .

Disk difüzyon kolistin duyarlılığını ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Ancak kolistinin duyarlılık testlerinin değerlendirilmesinde, çeşitli disk difüzyon ve MİK testlerinin karşılaştırılmasında bazı hatalar gösterilmiştir. MİK'e

dayalı yöntemler olarak önerilen E-test, broth mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleriyle tespit edilen kolistin duyarlılıklarının uyumlu olduğu, buna karşılık disk difüzyon yöntemi ile saptanan değerlerin bu yöntemler ile iyi korelasyon göstermediği ileri sürülmüştür (111). Disk difüzyon metodu *A. baumannii* için hatalı ve tekrar edilmez olarak bulunmuştur (112). Agar dilüsyon ve broth mikrodilüsyon, bu mikroorganizma için şu anda önerilen en güvenilir duyarlılık test yöntemleridir, ancak bir çok klinik laboratuvar için rutin olarak uygulanması pratik bulunmamaktadır (43,112).

E-test, çeşitli mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıklarını basit ve hassas olarak tespit edebilen alternatif bir duyarlılık yöntemi olarak kabul edilmiş, ancak *A. baumannii* suşlarının kolistin duyarlılık testi için bu yöntem hakkında herhangi bir deneyim henüz bildirilmemiştir.

Çoğul dirençli *A. baumannii* infeksiyonunun tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biri de minosiklin derivesi ve glisilsiklin grubundan bir antibiyotik olan tigesiklinidir. Kolistinin doza bağımlı nefrotoksitesisi ve bu ilaçla klinik deneyimlerin az olması tedavide tigesiklinin önemini arttırmaktadır. Tigesiklinin etkinliği 1997 yılından beri yapılan çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Geniş spektrumlu bu antibiyotiğin, çoklu ilaç direnci olan *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşları dahil, bir çok bakteriye etkili olduğu gözlenmiştir (46).

Tigesiklin için CLSI standart değerleri henüz bildirilmemiştir. FDA ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi (EUCAST), *A. baumannii* ve diğer patojenler için tigesiklin duyarlılık sınır değerlerini yayınlamışlardır; FDA'ya göre MİK $\leq 2 \mu\text{g/L}$ olduğunda duyarlı, MİK $\geq 8 \mu\text{g/L}$ olduğunda dirençli, EUCAST göre MİK $\leq 1 \mu\text{g/L}$ olduğunda duyarlı, MİK $> 2 \mu\text{g/L}$ olduğunda dirençli olarak kabul edilmiştir.

Tigesiklinin disk difüzyon yöntemi ile etkinliğinin belirlenmesinde, British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) *A. baumannii* izolatlarında inhibisyon zon çapı $\leq 19 \text{ mm}$ olduğunda dirençli, $\geq 24 \text{ mm}$ olduğunda duyarlı, FDA ise zon çapı $\leq 14 \text{ mm}$ olduğunda dirençli, $\geq 19 \text{ mm}$ olduğunda duyarlı olduğunu kabul etmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalar, tigesiklinin aktivitesini ölçmek için broth mikrodilüsyon yönteminin uygun olduğunu, E-test ve disk

difüzyon yöntemlerinin ise uygun olmadığını göstermiştir. Tigesiklinin *A. baumannii* üzerindeki etkinliğini disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile test eden çeşitli çalışmalarda disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık oranlarının daha düşük bulunduğu tespit edilmiştir (113).

Lo Ten Foe ve ark. (111) *Enterobacter cloacae* ve *A. baumannii* suşlarında kolistin etkinliğini Vitek 2, disk difüzyon, E-test, broth mikrodilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Broth mikrodilüsyon yönteminin, agar dilüsyon, Vitek 2 ve E-test yöntemleriyle yüksek oranda uyduğunu, disk difüzyon yöntemiyle ise daha az olarak uyduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, Vitek 2 sonuçlarının güvenilir olmadığını, ancak kendilerinin test ettiği suşlarda referans yöntemle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Hawley ve ark. (114), 95 adet *A. baumannii* suşunun broth mikrodilüsyon yöntemi ile kolistin, polimiksin ve tigesiklin duyarlılıklarını test etmişler, kolistin ve polimiksin için %99 oranında duyarlılık bulmuşlardır. Tigesiklin için standart bir değer olmadığını, ancak MIC_{90} değerinin $8\mu g/L$ olduğunu bildirmişlerdir. Navon-Venezia ve ark. (115), 82 *A. baumannii* suşunu tigesiklin açısından E-test ile değerlendirdiklerinde %66 oranında direnç tespit etmişlerdir.

Arroyo ve ark. (116), 115 adet *A. baumannii* suşu üzerinde broth mikrodilüsyon ve E-test yöntemleri ile kolistin etkinliğini karşılaştırmışlar, broth mikrodilüsyon yöntemiyle suşların %81'ini (n:93) duyarlı bulmuşlardır. Referans yöntem olan broth mikrodilüsyon ile kolistine dirençli olduğu saptanan 22 *A. baumannii* suşunun 20'si E-test ile dirençli bulunmuştur. Sonuç olarak, E-test yönteminin, kolistin için referans yöntem olan broth mikrodilüsyon yöntemine güvenilir bir alternatif olduğunu belirtmişlerdir.

Mezzatesta ve ark. (22), yaptıkları çalışmada broth mikrodilüsyon yöntemiyle *A. baumannii*'nin kolistine %99, tigesikline %93 oranlarında duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Lolans ve ark. (38), broth mikrodilüsyon yöntemiyle tüm *A. baumannii* suşlarını kolistine duyarlı bulurken, tigesikline %4 oranında direnç bulmuşlardır. Song ve ark. (106), kolistin ve tigesiklinin etkinliğini 43 *A. baumannii* suşu üzerinde broth mikrodilüsyon yöntemiyle değerlendirmişler,

suşları tümünü kolistine duyarlı, %56'sını ise tigesikline duyarlı olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde tigesiklinin *A. baumannii* üzerine etkinliği ile ilgili invitro deneyimler oldukça sınırlı olmasına karşın, tigesiklin oldukça hızlı bir şekilde kullanıma girmiştir. Geniş etki spektrumu ve toksisite bakımından polimiksinlerden daha güvenli olduğundan, Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmalara karşı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Navon Venezia ve ark. (115), *A. baumannii*'ye karşı tigesiklin aktivitesini disk difüzyon ve E-test ile belirlemişlerdir. İnhibisyon zon çapı ≥ 19 mm ve MİK $\leq 2\mu\text{g/L}$ olarak kabul ettiklerinde %66 oranında tigesiklin direnci bulmuşlardır. E-test ile disk difüzyon yöntemleri arasında %100 korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Tiengrim ve ark. (117), *A. baumannii*'ye karşı tigesiklin aktivitesini disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile karşılaştırmışlardır. Disk difüzyon yöntemine göre duyarlılık sınırı ≥ 13 mm, broth mikrodilüsyonla MİK $\leq 2\mu\text{g/L}$ olduğunda her iki yöntemin arasında çok iyi korelasyon olduğunu ve suşların %97.3'ünün duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Akinci ve ark. (73), *A. baumannii*'ye karşı tigesiklinin aktivitesini ölçtükleri çalışmada, E-test ile %80.6 oranında, Pachon-Ibanez ve ark. (118) broth mikrodilüsyonla %92 oranında duyarlılık tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada değerlendirmeye alınan *A. baumannii* suşlarında Vitek 2, disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile yapılan kolistin duyarlılık testlerinde her dört yöntem ile %100 oranında duyarlılık saptandı. Vitek 2 antibiyogram kartlarında polimiksin B ve tigesiklin bulunmadığından, Vitek 2 ile bu antibiyotiklere duyarlılık değerlendirilmedi. Diğer üç yöntemle polimiksin B için direnç oranları sırasıyla %1.5, %5.3 ve %3.1, tigesiklin için %10, %10.5 ve %12.6 olarak saptandı. Kolistinin, çalışmaya alınan tüm antibiyotikler içinde ve test edilen tüm yöntemlerle *A. baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotik olduğu görüldü.

Sonuç olarak, bu çalışmada hastanemizdeki çeşitli servislerde yatan hastalardan soyutlanan çoğul dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı kolistin, polimiksin B ve tigesiklin yüksek derecede duyarlı bulunmuşlardır. Bu

antibiyotiklerin Türkiye’de ve hastanemizde kullanımlarının giderek yaygınlaşması sonucu, direnç gelişim oranlarının da zamanla artacağı öngörülmektedir. Ülkemizde çeşitli merkezlerde soyutlanan *A. baumannii* kökenlerinde kolistin, polimiksin B ve tigesiklin duyarlılıklarını irdelemek açısından verilerimizin bu konuda ileride yapılacak olan çalışmalara baz oluşturacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının en sık tespit edildiği sevisler yoğun bakım ve cerrahi servisleridir. En sık izole edildiği örnek tipi trakeal aspirattır.
2. *Acinetobacter baumannii*'ye hastanemizde oldukça yüksek oranda antimikrobiyal direnç görülmektedir. En yüksek direnç aztreonam ve sefalosporinlere karşı görülmüştür. Karpenemlere direnç ülkemiz sonuçlarına benzer şekilde artmıştır.
3. Gelişen direnç yeni antimikrobiyallerin kullanıma girmesini zorunlu kılmıştır. Bu antibiyotiklerden kolistin, polimiksin B ve tigesiklin disk difüzyon, E-test ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile *A. baumannii*'ye karşı duyarlı bulunmuştur.
4. Bazı çalışmalarda çoklu dirençli Gram negatif patojenler için son seçenek olarak bildirilen ve ülkemizde henüz kullanımda olmayan kolistin, neden olabileceği ciddi yan etkiler göz önüne alındığında, invitro etkinliğinin ölçüldükten sonra kullanımasına karar verilmesi daha faydalı olacaktır.
5. Kolistin ile invitro deneyimlerin kısıtlı olması nedeniyle daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.
6. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli olması nedeniyle, kritik durumdaki hastalara başlanacak ampirik antibiyotik seçimlerinde sürveyans sonuçları mutlaka gözönüne alınmalıdır.
7. Çoklu dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının yaygınlığı ve tedavisindeki güçlükler, bu infeksiyonların yayılımının önlenmesini kaçınılmaz bir hale getirmiştir. El yıkama, hasta izolasyonu, personel, hasta ve hasta yakınlarının eğitimi, antibiyotiklerin uygun kullanımı ve sürveyans çalışmaları gibi temel prensipler tüm hastanelerin kontrol programlarında olmalıdır.

8. Saptanan yüksek direnç nedeniyle etkili infeksiyon kontrol önlemleri alınmalı ve bu önlemlere uyum için de etkili programlar geliştirilmelidir.
9. *Acinetobacter*'lerde ve diğer bakterilerde gelişen antimikrobiyal direncini önlemek için hastanede yatan hastalara doğru endikasyonda antibiyotik kullanılması, özellikle uzun süreli takip edilen kronik hastalarda infeksiyon ve kolonizasyon ayrımının iyi yapılması antibiyoterapiye karar verilmesi, bunun yanında uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Candevir A. Hastanemiz Yoğun Bakımlarında Gelişen Bakteriyemilerde Etkenler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Adana 2005, s.2.
2. Munoz-Price L, Weinstein R. *Acinetobacter* Infection. N Engl J Med. 2008;358:1271-81 .
3. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. Clin Microbiol Rev. 1996;9(2):148–165.
4. Bilgin Y. *Escherichiae coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Staphylococcus aureus* Suşlarında Çeşitli Aminoglikozidlerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Haseki Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2006. s.22.
5. Towner K. The Genus *Acinetobacter*. Prokaryotes. 2006;6:746–758
6. Richet H. Fournier PE. Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*:A Major Threat Worldwide. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:759–761.
7. Can F, Kurt-Azap Ö, Demirbilek M, Karabay G, Ergin F, Arslan H. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Biyofilm Oluşumu. Enfeksiyon Dergisi. 2006;20(3):159-163.
8. Yıldırım İH. Sefaperazon-Sulbaktam, İmipenem ve Sefepimin Antibiyoterapi Etkinliklerinin Çoğul Dirençli ve Duyarlı *Acinetobacter baumannii* ile Oluşturulan Deneysel İkili Apse Modelinde Karşılaştırılması.Uzmanlık Tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi. Edirne 2006. s.5.
9. Bilgehan H. Fermantasyon Yapmayan Gram Olumsuz Bakteriler. Klinik Mikrobiyolojik Tanı (4.baskı). İzmir, Fakülteler Kitapevi Barış Yayınları. 2002; 465-474.
10. Hartzel DJ, Kim SA, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter* Pneumonia: A Review. Med Gen Med. 2007;9(3):4-11.

11. Perez F, Hujer AM, Hujer MK, Decker KB, Rather NP, Bonomo AR. Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(10):3471-3484
12. Looveren VM, Goossens H, the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:684–704.
13. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*. 2006;20(2):107-110.
14. Beggs CB, Kerr KG, Snelling AM, Sleight PA. *Acinetobacter* spp. and the Clinical Environment. *Indoor Built Environment*. 2006;15;19-24.
15. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1268-1274.
16. Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H: Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*. 1997;35(6):1394-7.
17. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(4):284-295.
18. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (eds). *Acinetobacter, Stenotrophomonas and Similar Organism*. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology . (12th Ed). Missouri, Mosby Elsevier. 2007:334- 339.
19. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:857–868.
20. Chen MZ, Husueh PR, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Luh KT. Severe Community-Acquired Pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*. 2001;120(4):1072-1077.
21. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:868–873.
22. Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;7:4-7.

23. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* Species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000;(2) 2339-2344.
24. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jime'nez-Jime' nez FC, Pe'rez-Paredes C, Barrero-Almodo'var AE, et al. Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinic Infect Dis*. 2001;33:939-46.
25. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun Bakım Ünitesinde Ventilatörle ilişkili Pnömonilerin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*. 2004;17(2):117-119.
26. Demirtürk N, Demirdal T. Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2004;5(2):17-21.
27. Chaiwarith R, Mahatthanaphak S, Boonchoo M, Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents*. 2005;22(1):2-8.
28. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan Hastalardan İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* Suşlarının Karbapenemlere ve Bazı Antibiyotiklere Duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*. 2004;18(3):145-148.
29. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006;55:1619-1629.
30. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):525-530.
31. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Causing Nosocomial Infections in a University Hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):827-832.
32. Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinde Genişletilmiş Spektrumlu Beta-laktamaz ve İndüklenebilir Beta-laktamaz Sıklığının ve Antimikrobiyal Duyarlılığın Değerlendirmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2006;28(3):135-146.
33. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*. 2000;31:101-6.

34. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Int J Antimicrob Agents. 2008;32:106–119.
35. Başustaoğlu A, Özyurt M. Nozokomiyal patojen olarak *Acinetobacter*'lerin mikrobiyolojik, klinik ve epidemiyolojik özellikleri. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 1998;2:88-93.
36. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem hydrolyzing enzyme: high level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. J Clin Microbiol. 2000;38:3299-3305.
37. Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2003;51:565-574.
38. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price SL, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2941-2945.
39. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:223-232.
40. Hooper DC. Emerging mechanism of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis. 2001;7:337-41.
41. Thompson JC . The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: A 10 year perspective. J Antimicrob Chemother. 1999;43:31-40.
42. Bonomo AR, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 2006;43:49-56.
43. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram Negative Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2005;40:1333–41.
44. Pullukçu H, Ulusoy S. Tigesiklin. Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2008;13;ek 3.
45. Çalık N, Akova M. Tigesiklin. Ankem Dergisi. 2007;21(Ek 2):29-33.

46. Ulusoy S. Tigesiklin. *Ankem Dergisi*. 2006;20(Ek 2):117-119.
47. Lee CM, Lim HK, Liu CP, Tseng HK. Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:195-199.
48. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Antimibiyotikler ve Kemoterapotikler. *Asya Mikrobiyoloji* (5.basım). İzmir, Asya Tıp Kitabevi. 2005:1-59.
49. Gür D. B- laktamazlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002;33(2):102-109
50. Sarı H. Karbapenemlere Dirençli Gram negatif Basil İzolatlarında İmipenem-Edta / Meropenem-Edta Disk Yöntemi ve Modifiye Hodge Testi ile Metallo-Beta-Laktamaz (Mbl) Varlığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2005. s.9-14.
51. Usluer G, Ünal S. İmipenem. *Flora*. 2004;9 (ek 7):3-16.
52. Hooper DC. Mechanisms of Fluoroquinolones. *Drug Resistance Updates*. 1999;2:38-55.
53. Öztürk R. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Akılcı Antibiyotik Kullanım ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. 2002;31: s.83-100
54. Küçükateş E, Kansız E, Gültekin E. Gram-Negatif Bakterilerde İsepamisin, Amikasin ve Gentamisine Karşı Direnç. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2007;21(1):21-25.
55. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria – a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci*. 2008;15:5–14.
56. Akalın H. Kolistin. *Ankem Dergisi*. 2007;21(Ek 2):26-28.
57. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1206–1215.
58. Hancock RE, Chaple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1317-1323.
59. Azap ÖK, Arslan H, Ergin F, İnci EK, Yapar G. In vitro activity of colistin against nonfermentative gram-negative bacilli. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005;58:65-67.

60. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Antimikrobik Disk Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları; Onaylanmış Standart M2-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
61. Yüce A. Hastane infeksiyonlarının önemi. Yüce A, Çakır N (Editörler). Hastane infeksiyonları (1. Baskı). İzmir: Güven Kitabevi; 2003:3-6.
62. Javad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkwy PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. J Clin Microbiol. 1998;36:1938-1941.
63. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, Reijden T, Strijen B, Stefanik D, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2005;43:4328-4335.
64. Das I, Lambert P, Hill D, Noy M, Bion J, Elliot T. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. J Hosp Infect. 2002;50:110-114.
65. Günseren F, Mamıkoglu L, Öztürk S, et al. Surveillance study of antimicrobial resistance of Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother. 1999;43:373-378.
66. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, et al. Surveillance study of antimicrobial resistance among Gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother. 2000;45:695-699.
67. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğlu B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. Enfeksiyon Dergisi. 2002;16:55-8.
68. Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Unal N, Oral M, Bengisun SJ, Ozgunay Ş ve ark. Bir reanimasyon ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı. Flora. 2000;5(2):110-115.
69. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Ozkurt Z. Nozokomiyal *Acinetobacter* İzolatlarında Antibiyotik Direnci. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 2002;6:19-23
70. Baştürk S: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Çeşitli Kinolon Grubu Antibiyotiklerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul 2005. s.29.

71. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *Ankem Dergisi*. 2007;21(1):32-36.
72. Yu Y, Yang Q, Xu XW, Kong HS, Xu GY, Zhong BY. Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus–baumannii* complex in a Chinese hospital. *J Med Microbiol* 2004;53:653–656.
73. Akıncı E, Mumcuoğlu İ, Öngörü P, Bayazıt FN, Ersoy S, Erbay A, et al. In Vitro Activity of Tigecycline Against *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated From Nosocomial Infections. *Turk J Med Sci*. 2008;38(6):583-586.
74. Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* Suşlarında Metallo Beta-Laktamaz Araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2005;19(1):101-105.
75. Souli M, Galani I, Giamarellou H . Emergence of extensively drug - resistant and pan drug - resistant Gram - negative bacilli in Europe. *Eurosurveillance*. 2008;13:47.
76. Gülay Z. Gram Negatif Çomaklarda Antibiyotik Direnci: 2003-2004 Türkiye Haritası. *Ankem Dergisi*. 2005;19(Ek 2):66-77.
77. Karslıgil T, Balcı I, Zer Y. Antibacterial Sensitivity of *Acinetobacter* Strains Isolated from Nosocomial Infections. *J Intern Med Research*. 2004;32:436-441.
78. Rao RS, Karthika RU, Singh SP, Shashikala P, Kanungo R, Jayachandran S, et al. Correlation between Biofilm Production and Multiple Drug Resistance In Imipenem Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Ind J Med Microbiol*. 2008; 26(4): 333-7.
79. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun Bakım Ünitesi ve Diğer Ünitelerde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında İn-Vitro Antibiyotik Direnci *Ankem Dergisi*. 2005;19(3):115-118.
80. Gündüz A , Coşkun M, Biçmen C, Şenol G, Çimen P, Kadri Çırak AK ve ark. İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde 2006 Yılında Soyutulan Gram Negatif Çomakların Antibiyotik Direnç Oranlarının Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2006;3:71-77.
81. Akan Ö, Uysal S. Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında tigesiklinin in vitro etkinlik durumu. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2008;2:209-215.

82. Demirbakan H, Dalar D, Yıldırım Ç, Öztürk F, Ongut G, Yaman M ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2005;35:183-188.
83. Özlü N. Hastanemizde İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Moleküler Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Uzmanlık Tezi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi. Zonguldak 2007.s 35-36.
84. Yaylı G, Aksoy S. Hastane İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2003;33:61-63.
85. Özer B, Tatman-Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri, Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antibiyotik Kullanımı. İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*). 2006;20(3):165-170.
86. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril Nötropenik Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları: 2005 Yılı Verileri. Erciyes Tıp Dergisi (*Erciyes Medical Journal*) 2007;29(5):376-380.
87. Üsküdar Güçlü A, Kılıç A, Küçükkaraaslan A, Baysallar M, Levent Doğancı. Beyin omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Gülhane Tıp Dergisi. 2005;47:204-208.
88. Sesli Çetin E, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Ankem Dergisi. 2006;20(4):202-205.
89. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Das B, Kapil A. Comparative *in vitro* activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against Gram negative bacteria. Indian J Med. 2005;122:425-428.
90. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. J Antimicrob Chemother. 2007;60:78–82.
91. Ling TKW. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated from blood cultures in Hong Kong. JHKIMLS. 2003;9:13-17.
92. Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Hasçelik G. Yoğun Bakım Ünitelerinde İnfeksiyon Etkeni Olan Gram Negatif Basillerin Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*) 2005;19(1):75-80.

93. Küçükbasmacı Ö, Çalışkan Algingil R, Hamañça Ö, Çelik Ş, Köksal F, Gönüllü N, Samastı M. Kan örneklerinden üretilen Gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2007;37(4):201-203.
94. Visalli MA, Jacobs MR, Moore TD, Renzi FA, Appelbaum PC. Activities of beta-lactams against *Acinetobacter* genospecies as determined by agar dilution and E-test MIC methods. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:767-770.
95. Nerjaku V, Kılıç A, Küçükkaraaslan A, Baysallar M, Doğancı L. Bir Askeri Hastanenin Yoğun Bakım Ünitelerindeki Hastane İnfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi. 2004;46(4):305-310.
96. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altoparlak Ü, Aktaş E, Berivan Savcı A. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Hastane İnfeksiyonları: 2005 Yılı Sonuçları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2006;(3):5.
97. Avcı M, Özgenç O, Coşkun A, Mermut, Arı A. Yoğun Bakım Ünitesi'nde Hastane İnfeksiyonu Etkenleri ve En Sık Soyutlanan Mikroorganizmalarda Yıllara Göre Değişen Antibiyotik Direnç Profili. Ankem Dergisi. 2007;21(3):179-183.
98. Güler Ö. Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerde Beta-Laktamaz Varlığının ve Çeşitli Antibiyotik Gruplarına Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi. Erzurum 2007. s.34.
99. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm D, Wenzel P. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit – a European and North American Surveillance study (2000 – 2002). Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2004;3(14):2-11.
100. Bilgin Y. *Escherichiae coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Staphylococcus aureus* Suşlarında Çeşitli Aminoglikozidlerin Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul 2006. s.41.
101. Jarousha AA, Qouqa IA, Jadba AE, Afifi AA. *Acinetobacter baumannii* Infection in the Neonatal Intensive Care Unit. Iranian J Publ Health. 2008;37(3):107-112.
102. Gu B, Tong M, Zhao W, Liu G, Ning M, Pan S, et al. Prevalence and Characterization of Class I Integrins among *Pseudomonas aeruginosa* and

- Acinetobacter baumannii* Isolates from Patients in Nanjing, China. J Clin Microbiol. 2007;45(1):241–243.
103. Köksal F, Samastı M. Kan Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2000;32:187-192.
 104. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Çeşitli Klinik Örneklerden Üretilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnç Profilleri: 2003 Yılı Verileri. Enfeksiyon Dergisi. 2006;20(1):37-40.
 105. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61:417–420.
 106. Song JG, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2007;60:317–322.
 107. Gleeson T, Petersen K, Mascola J. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with meropenem and rifampicin. J Antimicrob Chemother. 2005 56(3):602-603.
 108. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Pena C, Montero A, Dominguez M, et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. J Antimicrob Chemother. 2006;58(3):697-700.
 109. Yen TT, Lily NG, Yong S, Karen P. Susceptibility testing of unconventional antibiotics against multiresistant *Acinetobacter* spp. by agar dilution and Vitek 2. Diag Microbiology Infect Dis. 2007;58(3):357-61.
 110. Henry D, Skidmore AG, Ngui-Yen J, Smith A, Smith JA. In vitro activities of enoxacin, ticarcillin plus clavulanic acid, aztreonam, piperacillin, and imipenem and comparison with commonly used antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1985;28(2):259–264.
 111. Lo-Ten-Foe JR, Smet AM, Diederer BMW, Kluytmans JAJ, Keulen PH. Comparative Evaluation of the VITEK 2, Disk Diffusion, Etest, Broth Microdilution, and Agar Dilution Susceptibility Testing Methods for Colistin in Clinical Isolates, Including Heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* Strains. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(10):3726-3730.

112. Levin AS, Oliveira MS. The Challenge Of Multidrug Resistance: The Treatment of Gram-Negative Rod Infection. *Shock*. 2008;30(7):30-33.
113. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:45–55.
114. Hawley J, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenthal DR, et al. Susceptibility of *Acinetobacter* Strains Isolated from Deployed U.S. Military Personnel. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(1):376–378.
115. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:772–774.
116. Arroyo LA, Garcia-Curiel A, Pachon-Ibanez MA, Llanos AC, Ruiz M, Pachon J, et al. Reliability of the E-Test Method for Detection of Colistin Resistance in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(2):903–905.
117. Tiengrim S, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. In Vitro Activity of Tigecycline against Clinical Isolates of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(Suppl 5):102-5.
118. Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of Tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* Strains, Including Those Resistant to Imipenem. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2004;44:79–4481.

