



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNVAZİV ENFEKSİYONLARDAN İZOLE EDİLEN
ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ ASİNETOBAKTER
SUŞLARINDA, DİRENCİN MOLEKÜLER
KARAKTERİZASYONU, SUŞLAR ARASI KLONAL
İLİŞKİNİN PFGE (PULSE FIELD GEL
ELEKTROPHORESIS) VE MLST (MULTI LOCUS
SEQUENCING TYPING) İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Feride AKIŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

ADANA-2019



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNVAZİV ENFEKSİYONLARDAN İZOLE EDİLEN
ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ ASİNETOBAKTER
SUŞLARINDA, DİRENCİN MOLEKÜLER
KARAKTERİZASYONU, SUŞLAR ARASI KLONAL
İLİŞKİNİN PFGE (PULSE FIELD GEL
ELEKTROPHORESIS) VE MLST (MULTI LOCUS
SEQUENCING TYPING) İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Feride AKIŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatih KÖKSAL

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TTU-2018-10770
No'lu proje ile desteklenmiştir

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarında danışman öğretim üyesi olarak katkılarını ve desteğini çok fazla hissettiğim anabilim dalı başkanımız ve hocam Prof. Dr. Fatih Köksal başta olmak üzere bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, vizyonumun değişmesini sağlayan bölümümüzün tüm öğretim üyelerine,

Tez çalışmam esnasında örnek toplama aşamasında hiçbir engel sunmadan özveriyle çalışan Adana Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Mikrobiyoloji uzmanları ve Mersin Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tezimin yapım aşamasında heran yanımda olduğunu hissettiğim benimle birlikte üzümlü heyecanlanan çalışma arkadaşlarım ve bölüm çalışanlarımıza,

Tezim esnasında yorulduğum heran yanımda bulduğum desteğini hep hissettiğim arkadaşım Dr.Esen Kalaoğlu'na,

4 yıllık asistanlık hayatımda yarenlik ettiğim, uzun yollarda yoldaşım, kardeşim Evrim Karaman'a

Ve bana şahsiyet kazandıran,yolumu aydınlatan, her konuda cesur hissettiren, hayattaki en büyük şansım varlığına minnettar olduğum Babam Mehmet AKIŞ, annem Helime AKIŞ, abim Mehmet Ali AKIŞ, sonradan kazandığım kardeşim Nurçin AKIŞ ve bana verdikleri umut ve sevinç için canım yeğenlerim Mehmet Akif ve Alper'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
EKLER	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanım	3
2.2. SHİE Tipleri.....	4
2.2.1.Sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon türleri.....	5
2.2.1.1. Kan dolaşımı infeksiyonları (BSI).....	5
2.2.1.2. Üriner Sistem İnfeksiyonları (SHI-USI).....	6
2.2.1.3.Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (SHİP)	6
2.2.1.4.Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ)	7
2.2.1.5.Diğer infeksiyonlar;	8
2.3.Sağlık Hizmeti İlişkili İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	8
2.4. SHİE' ların önlenmesi.....	9
2.4.1. Asinetobakterler- <i>A.baumannii</i>	12
2.4.1.1.Tanım	12
2.4.1.2. Morfolojik Özellikler.....	12
2.4.1.3. Tarihçe ve taksonomi.....	13
2.4.1.4. <i>A.baumannii</i> İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi.....	14
2.4.1.5. <i>A.baumannii</i> virulans Faktörleri	15
2.4.1.6. <i>A.baumannii</i> Direnç Mekanizmaları.....	16
2.4.1.6.1. Sefalosporin Direnci.....	17
2.4.1.6.2. Karbapenem direnci	17
2.4.1.6.3. Aminoglikozit direnci	18

2.4.1.6.4. Polimiksin Direnci.....	18
2.4.1.7. <i>A.baumannii</i> tedavi	19
2.4.1.8. <i>A.baumannii</i> infeksiyonlarının Sürveyansı.....	20
2.4.1.8.1. ARDRA.....	23
2.4.1.8.2. PFGE	23
2.4.1.8.3 REP-PZR.....	23
2.4.1.8.4. AFLP	24
2.4.1.8.5. AP-PZR	24
2.4.1.8.6. MLST	24
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1 İzolatların Tanımlanması	26
3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri	26
3.3.DNA ekstraksiyonu.....	27
3.4.Multiplex PZR	27
3.4.1.PZR karışımı	27
3.5. PFGE.....	29
3.5.1. İzolatların hazırlanması.....	29
3.5.2. İzolatların agaroz gömülmesi	29
3.5.3. Agaroz içerisindeki hücrelerin parçalanması	30
3.5.4. Lizis işleminden sonra kalıpların yıkanması.....	30
3.5.5. Agaroz kalıpları içindeki DNA'nın RE ile kesilmesi	30
3.5.6. Elektroforez jelinin hazırlanması ve kalıpların jele yüklenmesi.....	30
3.5.7. Elektroforez.....	31
3.5.8. Sonuçların gözlenmesi ve analizi.....	31
3.6.MLST	31
3.6.1.İzolatların hazırlanması.....	32
3.6.2.DNA izolasyonu.....	32
3.6.3.PZR Amplifikasyonu;	32
3.6.4.DNA Saflaştırma ve Dizileme	33
4-BULGULAR.....	36
5-TARTIŞMA	57
6-SONUÇLAR VE ÖNERİLER	68

7-KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ	82



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler.....	22
Tablo 2. Multiplex PZR için kullanılan karışım içeriği	28
Tablo 3. PZR döngüsü için Amplifikasyon programı	28
Tablo 4. PFGE elektroforez şartları	31
Tablo 5. MLST Pasteur şeması primerleri	32
Tablo 6. MLST housekeeping gen amplifikasyonu için hazırlanan karışımın içeriği.....	33
Tablo 7. MLST housekeeping gen amplifikasyonu için koşullar.....	33
Tablo 8. Primerler	34
Tablo 9. İzolatların servis dağılımı	36
Tablo 10. İzolatların örnek dağılımı.....	37
Tablo 11. <i>A.baumannii</i> izolatlarının direnç profili.....	39
Tablo 12. Beta-laktamaz gen dağılımı	40
Tablo 13. Aminoglikozid direnç genleri dağılımı	41
Tablo 14. Eflux pompa genlerinin dağılımı	42
Tablo 15. Her bir suşa ait gen allelleri, sekans tipleri, PFGE grupları.....	52
Tablo 16. 2 merkezden toplanan örneklere ait bilgiler ve her örnek için elde edilen veriler. Antibiyotik direnç verileri hastanelerin kendi sistemleriyle elde edilmiş verilerdir.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1: <i>A.baumannii</i> taksonomisi ve antibiyotik direncindeki değişimler (59).....	14
Şekil 2. <i>A.baumannii</i> izolatlarının gönderildiği servislerin dağılımı.	37
Şekil 3. <i>A.baumannii</i> izolatlarının izole edildiği materyallerin dağılımı(Toplam örnek dağılım %)	38
Şekil 4 Betalaktamaz Dağılımı	40
Şekil 5. Aminoglikozid direnç genleri dağılımı	41
Şekil 6. Eflux pompa genlerinin dağılımı.....	42
Şekil 7. Çalışmada değerlendirilen <i>A.baumannii</i> izolatlarına ilişkin PFGE dendogramı	43
Şekil 8 Çalışmada değerlendirilen Adana Şehir Hastanesi <i>A.baumannii</i> izolatlarına ilişkin PFGE dendogram.....	47
Şekil 9. Çalışmada değerlendirilen Adana Şehir Hastanesi <i>A.baumannii</i> izolatlarına ilişkin PFGE dendogram.....	49
Şekil 10. <i>cpn60</i> geni PZR sonuçları B. <i>fusA</i> geni(üstte) <i>GltA</i> geni(altta) PZR sonuçları C. <i>pyrG</i> geni PZR sonuçları D. <i>recA</i> geni PZR sonuçları E. <i>rplB</i> geni PZR sonuçları F. <i>rpoB</i> geni PZR sonuçları	51

EKLER

EK-1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı.....	83
--	----



KISALTMALAR

SHİE	: Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
PFGE	: Pulse Field Gel Electrophoresis
MLST	: Multi Locus Sequencing Typing
ST	: Sequence Types
CC	: Clonal Complex
MRSA	: Metisilin Resistance Stafilococcus aureus
VRE	: Vancomisin Resistance Enterococcus
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
RND	: Resistance - Nodulation – Division
MATE	: Multidrug and Toxic Compound Extrusion
MFS	: Major Facilitator
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
LPS	: Lipopolisakkarit
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SDS- PAGE	: Sodium Dodesyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
RE	: Restriksiyon Enzimi
MALDI-TOF	: Matrix- assisted laser desorption/ionization
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute
NaCl	: Sodyum Klorür
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
dNTP	: Deoksiribonükleotid trifosfat
TBE	: Tris-Borik asit-EDTA
dk	: Dakika
sn	: Saniye
H	: Hastane
YB	: Yoğun Bakım

TAK	: Trakeal Aspirat Kùltürü
ESBL	: Extended Spectrum Beta-Lactamase
CAZ	: Seftazidim
CIP	: Siprofloksasin
STX	: Sulfometaksozol
GEN	: Gentamisin
MEM	: Meropenem
AK	: Amikasin
IMP	: İmipenem
COL	: Kolistin
KRAB	:Karbapenem Rezistans <i>Acinetobacter baumannii</i>

ÖZET

Mortalitesi ve morbiditesinin yüksek olmasının yanı sıra iş gücü kaybı psikolojik ve ekonomik yük oluşturan SHİE'in etkenleri arasında çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde ÇİD infeksiyon salgınlarıyla karşımıza çıkan ve güncel yayınlarda tüm ilaçlara dirençli suşlarının yayılmaya başladığı düşünülen asinetobakter infeksiyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde büyük zorluklar yaşanmaktadır. Son yıllarda artan direncin yayılımının önlenmesinde en önemli strateji surveyans sistemlerinin oluşturulmasıdır. Bu çalışmanın amacı; klinik patoloji oluşturan ÇİD ya da Pan-drug *A.baumannii* izolatları ile toplum kökenli, poliklinik hasta örneklerinden izole edilen suşlarının direnç mekanizmalarının moleküler karakterinin sorgulanması, suşlar arası klonal ilişkilerin tespiti ve uluslararası izolatlarla karşılaştırılması ve direncin hastane ve toplumda yayılımının araştırılmasıdır.

Bu çalışmada; Akdeniz bölgesinde nüfus hareketinin yoğun olduğu iki büyük şehirde bulunan 3. basamak iki ayrı hastaneden 18 ay boyunca, farklı klinik servisler, yoğun bakım üniteleri ve polikliniklerden tedavi hizmeti alan hastalardan alınan örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşunu değerlendirdik. İzolatlar her iki merkezde otomatize sistemlerle tanımlandıktan sonra, merkezimizde de konvansiyonel yöntemler ve *bla*_{OXA-51} gen pozitifliğiyle doğruladık.

İki merkezden gelen toplam 160 izolatın 3 tanesi *bla*_{OXA-51} negatif çıktığı için çalışmaya 157 izolatla devam ettik. İzolatlar arası klonal ilişkiler PFGE yöntemiyle değerlendirilirken, MLST yöntemiyle de uluslararası izolatlarla kıyaslama yaptık.

Antibiyotik direncinin moleküler mekanizmalarının tespiti için yapılan PZR bazlı çalışmaların sonucunda; 157 izolatın 139' unun (%88.5) *bla*_{OXA-23}, 76'sının (%48.4) *bla*_{OXA-235}, 19 unun (%12.1) *bla*_{OXA-24} pozitif olduğu, 74(%47.1) ünde *bla*_{OXA-23} ve *bla*_{OXA-235} birlikte iken *bla*_{OXA-24} pozitif olan 19 izolatın 1'inde *bla*_{OXA-24} ve *bla*_{OXA-235} birlikte, 7' sinde *bla*_{OXA-23} ve *bla*_{OXA-24} ile birlikte ve 8 inde her 3 genin birlikte olduğu tespit ettik. Ayrıca ülkemizde daha önce çalışılmamış *bla*_{OXA-235} geninin *bla*_{OXA-23} den sonra en yüksek oranda tespit edilen karbepenamaz geni olduğunu bulduk. Ayrıca izolatların 56'sında (%35.7) TEM genini pozitif bulduk. Bunun yanı sıra izolatların tamamında *adeC* geni tespit edilirken, *adeB*, *adeR*, *adeA*, *adeS* genleri sırasıyla %96.8, %95.5, %90.4 ve %74.5 oranında tespit ettik. Aminoglikozid direnci açısından

incelendiğinde, en yüksek oranda (%68.2) *armA* metilaz geni tespit edilirken, AME genleri içinde en yüksek orana(%49) *aph(3)I* in sahip olduğu bulduk. Kolistin direnciyle ilişkili *pmrA* genini ise %95.5 oranında pozitif tespit ettik.

Çalışılan 157 izolatın PFGE analizi sonucunda 79 farklı pulstip ortaya çıkarken, 149 izolat %85 benzerlik seviyesinde 14 farklı PFGE grubunda(A-Y) kümelenirken 8 izolatın tamamen ilişkisiz olduğunu tespit ettik. C grubu (n=43), G grubu (n=27), D grubu (n=21) ana gruplar olduğu C grubunda özellikle yoğun bakım izolatlarının kümelendiğini gördük. İzolatların %94.9 unda tespit edilen klonal ilişki *A.baumannii* izolatlarının dağılımının büyük farklılıklar oluşturmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda rastgele seçilen 41 izolata uyguladığımız MLST analizi sonucunda 2 izolat ST718, 1 izolat ST158 dizi tipine ait iken kalan 38 izolatın Avrupadaki en yaygın dizi tipi olduğu bilinen ST-2 dizi tipine sahip olduğunu gördük.

Bu çalışmanın Türkiye’de *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesi için oluşturulacak politikalara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ülkemizde salgın oluşturan klonlar net bilinmemekteyken bu çalışmayla Avrupada en yaygın olduğu bilinen CC-2 klonunun ülkemizde de en yaygın klon olduğu sonucuna vardık.

ABSTRACT

There are major difficulties in the treatment and prevention of acinetobacter infections, which are among the factors of HCAI (Healthcare associated Infections) that cause high mortality and morbidity as well as loss of labor force, psychological and economic burden. Acinetobacter infections frequently encountered in intensive care units with epidemic outbreaks of MDR and are thought to be spreading with drug resistant strains in all current publications.

The most important strategy to prevent the spread of increasing resistance in recent years is the establishment of surveillance systems.

The aim of this study is to investigate the molecular characterization of the resistance mechanisms of MDR or Pan-drug *A.baumannii* isolates and community-acquired strains isolated from polyclinic patient samples, to determine clonal relationships between strains, to compare international isolates and to investigate the spread of resistance in hospital and community.

In this study, we evaluated *A.baumannii* strain isolated from samples collected from patients receiving treatment from different clinical services, intensive care units and outpatient clinics for 18 months from two separate tertiary hospitals in two major cities in the Mediterranean region where population movement was intense. After identification of the isolates by automated systems in both centers, we confirmed them with conventional methods and with *bla*_{OXA-51} gene positivity in our center.

As 3 of the 160 isolates from two centers were negative for *bla*_{OXA-51}, we conducted the study with 157 isolates. We evaluated the clonal relationships between isolates by PFGE method and used MLST method for comparisons with international isolates.

As a result of PCR-based studies to determine the molecular mechanisms of antibiotic resistance, we detected that from the 157 isolates, 139 (88.5%) were *bla*_{OXA-23}, 76 (48.4 %) were *bla*_{OXA-235}, 19 (12.1 %) were *bla*_{OXA-24} positive. While in 74 (47.1 %) of them *bla*_{OXA-23} and *bla*_{OXA-235} were both positive, we found that from 19 *bla*_{OXA-24} positive isolates, 1 was both *bla*_{OXA-24} and *bla*_{OXA-235}, 7 were both *bla*_{OXA-23} and *bla*_{OXA-24} positive and in 8 of them were containing this 3 genes together. Also we found that previously unworked *bla*_{OXA-23} gene in our country, was the highest detected

carbapenamase gene after *bla*_{OXA-23}. In addition, we found 56 (35.7%) of the isolates were positive for TEM gene. Also, *adeC* gene was detected in all isolates, while *adeB*, *adeR*, *adeA*, *adeS* genes were 96.8 %, 95.5 %, 90.4 % and 74.5 % respectively.

When aminoglycoside resistance examined, *armA* methylase gene was detected at the highest rate (68.2 %), while the highest ratio of AME genes (49 %) was found to have *aph (3)*₁. We found that the *pmrA* gene associated with colistin resistance was 95.5% positive.

As a result of PFGE analysis of 157 isolates, 79 different pulsotypes were detected, 149 isolates were clustered in 14 different PFGE groups (A-Y) with 85 % similarity level, while 8 isolates were totally unrelated. C group (n = 43), G group (n =27), D group (n = 21) were the main groups, especially in the C group we observed that the intensive care isolates were clustered. The clonal relationship detected in 94.9 % of the isolates suggested that the distribution of *A.baumannii* isolates did not produce major differences.

In our study, as a result of MLST analysis of 41 randomly selected isolates, we found that 2 isolates belong to ST718, 1 isolate belongs to ST158 sequence type, while the remaining 38 isolates have ST-2 sequence type which is known to be the most common sequence type in Europe.

We think that this study will shade light on the strategies to be developed for the treatment and the prevention of *A. baumannii* infections in Turkey. While the epidemic clones in our country are not known clearly, we concluded that the CC-2 clone, which is known to be the most common in Europe, is also the most common clone in our country.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Her yıl binlerce kişiyi etkileyen “Hastane İnfeksiyonları” veya “Hastane kökenli enfeksiyonlar” olarak da tanımlanmış olan “Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar-healthcare-associated infections-SHİE) ” nihai hedefi topluma sağlıklı insanlar kazandırmak olan hastanelerin yoğun bakım ünitelerinin ve cerrahi ünitelerin en büyük problemidir. Sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlardan kaynaklanan morbidite, mortalite ve ekonomik kayıpların artması SHİE önlemek için etkili stratejilerin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Bu stratejiler eğitim, antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanması ile sürveyans programlarına dayanır. Yüksek ayırım gücüne sahip epidemiyolojik yöntemlerin kullanıldığı sürveyans programları sonunda elde edilen veriler; ülkeler, bölgeler, hastaneler ve klinikler için kendi imkan ve ihtiyaçları doğrultusunda kontrol programları oluşturmalarına yardım eder. Çok sayıdaki ülke kendi ulusal sürveyans sistemleri ve kontrol programlarını geliştirmiştir. Bu programların uygulandığı ülkelerde SHİE’ insidansında önemli azalmalar olduğu bildirilmiştir.

SHİE etkenleri tüm dünyada hastanelerde kullanıma giren geniş spektrumlu antibiyotiklerin endikasyonu ve antibiyotik kullanım politikalarına bağlı olarak periyodik değişimler göstermiştir. Mesela 1990’lı yılların son çeyreğinde MRSA ve VRE gibi gram pozitif koklar SHİE’da global problem haline gelmişken, etkili yeni antibiyotikler ile bu tehdit büyük ölçüde kontrol altına alınmış yeni, problemin adı karbapenem dirençli üç gram negatif çomak, *E.coli*, *Klebsiella* ve *Asinetobakter*, olmuştur. Aslında kommensal veya oportunist toprak ve su kökenli bakteriler olup düşük virülansa sahip olan *Asinetobakter*ler, kısa sürede ve bilinen bütün direnç mekanizmalarını kullanarak rezerv moleküllerde dahil bütün antibiyotik gruplarına direnç geliştirebildikleri için hastanelerde kritik hastaların takip edildiği, yoğun bakım üniteleri, VIP etkeni olarak, onkoloji klinikleri ve cerrahi kliniklerinde tedaviye cevap vermeyen enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Dünya’da ki trende paralel olarak ülkemizde de SHİE etkenleri arasında ilk sıraları gram negatif çomaklar almaya başlamış, bu bağlamda en sık tanımlanan patojenler %37.25 insidans oranı ile *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri olmuştur. Ancak tür bazında ise *A.baumannii* %20 oran ile en sık karşılaşılan SHİE ajanı olma özelliğini kazanmıştır. Ancak tehdit hastane dışına taşmış,

MRSA ve VRE’de olduğu gibi bu patojenler toplum kökenli infeksiyonlardan da etken olarak izole edilmeye başlanmıştır.

Biz bu çalışma ile; hastanelerin polikliniklerine infeksiyon yakınması ile başvuran hastalardan tanı amacı ile alınan örnekler ile kliniklerde yatırılarak izlenen hastalara ait klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarını antibiyotik direnç profilleri, direncin moleküler mekanizmaları ve muhtemel klonal ilişkisini tespit amacı ile değerlendirmeyi amaçladık. Sonuç olarak *A. baumannii* suşlarının direnç mekanizmaları ve sıklığı ile hastane ve toplum kökenli yayılım özellikleri hakkında bilgi edinilecektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Latince ‘nosos’ ve ‘komeion’ sözcüklerinin bir araya getirilmesi ile oluşturulan ve hastanede tedavi anlamına gelen “nozokomiyal” yani hastane kökenli infeksiyonları, CDC " bir hastanın hastanede veya başka bir sağlık kuruluşundaki bakım sürecinde gelişen ve hasta sağlık kuruluşuna başvurduğu anda bulunmayan veya inkübasyon evresinde olmayan, refakatçi ve ziyaretçilerde de görülebilen infeksiyonlardır " şeklinde tanımlayarak kreşler, yaşlı bakım evleri, ayaktan tedavi kurumları, gündüz bakım evlerinde tıbbi hata veya dikkatsizlikler sonucu ortaya çıkan iatrojenik infeksiyonları da tanımlama içerisine dahil etmiştir.¹ Ancak; bir sağlık kuruluşunda maternal veya sezeryan yolu ile doğmuş bebeklerdeki konjenital malformasyonlara sebep olan ve transplasental yolla bulaşarak doğum sonrası 48.saatte ortaya çıkan *toxoplasmosis*, *rubella*, *syphilis* veya *cytomegalovirus* infeksiyonları, hastaneye başvurulduğu anda mevcut olup etken patojenin belirlendiği ve yatış süresinde ispatlanmış yeni, sekonder, bir patojen ile kliniğinin değiştiği ispatlanamayan infeksiyonlar ve latent bir infeksiyonun reaktivasyonu bu tanım içerisine girmez.²

Yenidoğandan geriatrik popülasyona kadar bütün yaş gruplarında görülebilen SHİE’lar için; özellikle yoğun bakım ünitelerinde 10 günden uzun olmak üzere hastanede yatış süresi ve sıklığı, irrasyonel antibiyotik kullanımı öyküsü, hastaneye yatış öncesi diabetes, kronik metabolik hastalıklar ve immun yetmezlik sendromları gibi hastalıkların mevcudiyeti ve büyük cerrahi girişimler belirlenmiş risk faktörleridir.

SHİE tanı ve tedavi amaçlı olarak ileri tıbbi teknolojilerin kullanıldığı hastanelerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi haline gelmiş verilen hizmetin kalitesini tartışılır hale getirmiştir. Gelişmiş ülke hastanelerinde % 3.6-12 olan SHİE’ların insidansı gelişmekte olan ülkelere %5.7-19.1olarak bildirilmiştir.³ ABD’de, 2002 yılında, tahmini 1,7 milyon SHİE meydana geldiği ve bu vakaların en az 99,000’ inin bu sebeple kaybedildiği bildirilmiştir.⁴ Yine ABD ve Avrupa birliği sağlık verilerine göre her 1000 hasta yatış gününden 13.0-23.3’ünde bir SHİE epizodu yaşanmaktadır.⁵ Dünya sağlık örgütü (DSÖ)’ise, üniteler arasında farklılıklar göstermekle birlikte, SHİE’ın tahmini insidans ortalamasının dünya genelinde % 15 olduğunu belirtmiştir.⁶ DSÖ, 4 farklı bölgeden 14 ülkede ki 55 hastane ye ait

yayınladığı bir başka sonuç da ise; anılan hastanelerde yatan hastaların yaklaşık % 8,7'sinde SHİE geliştiğini rapor etmiştir.⁷

Diğer taraftan hastanın mobilitesinin gecikmesi, daha uzun süre yatak işgali, yoğun hemşirelik hizmetleri, daha geniş spektrumlu ve uzun süre rezerv antibiyotiklerin kullanımını gerektirmesi gibi sebepler ile sağlık ekonomisinde yarattığı olumsuzluklar da “SHİE” ın önemini artırmaktadır.^{8,9} CDC, Mart 2009'da, SHİE'nin yıllık tıbbi maliyetinin 28-45 milyar dolar arasında değiştiğini iddia eden bir rapor yayınlamıştır.¹⁰ Beklendiği gibi etkili kontrol stratejilerinin geliştirilip uygulanmadığı, düşük ve orta gelirli ülkelerde, SHİE'nin yükü, yüksek gelirli ülkelerden daha fazladır.⁹

Bütün hasta gruplarında ve gelişmişlik farkı gözetmeksizin bütün dünyada önemini koruyan SHİE'ların önlenmesi amacı ile atılacak ilk adım SHİE'ların doğru tanımlandığı, sürekli yenilenen ve ileri teknolojik sürveyans metodların kullanıldığı hastane çalışanı, hasta ve hasta yakınlarının eğitimini hedef alan kontrol programları geliştirilmek olmalıdır.

SHİE tanısı için ilk şart genellikle fizik muayenedir. Tanımlara uyan süreler içerisinde hastada, yatış sebepleri arasında olmayan bir enfeksiyon başlangıcı SHİE yönünden şüphe ile karşılanmalıdır. Hasta izlenmeli, hasta dosyası, laboratuvar sonuçları ve varsa indeks vaka ile benzerlikler önceki kayıtlar kullanılarak sorgulanmalıdır.¹ Bu bağlamda immün sistemi baskılanmış veya tanı veya tedavi amaçlı invaziv enstrümanlar kullanılan hastaların izlendiği yoğun bakım üniteleri, onkoloji klinikleri ve üroloji servisleri sürveyans programlarının öncelikli hedefi olmalıdır.

2.2. SHİE Tipleri

Ülke, bölge, hastane ve hasta özelliklerine göre insidans farklılıkları göstermekle birlikte 50 vücut bölgesinde 13 tip SHİE tanımlanmıştır.² Ancak SHİE'da morbidite kadar mortalitenin de en önemli sebebi santral venöz kateter kullanımına bağlı olarak gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları, sepsisler ve üriner kateter kullanımına bağlı olarak gelişen üriner sistem enfeksiyonları en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır.^{11,12} Bunları yoğun bakım ünitelerinde izlenen ventilasyon ile ilişkili akciğer enfeksiyonları izlemektedir. Nitekim ülkemizde de “Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2008-2016 Sürveyans Verileri” ne göre de bu sıralama geçerlidir.^{6,13}

2.2.1.Sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon türleri

- 1) Kan dolaşımı infeksiyonları
- 2) Üriner sistem infeksiyonları
- 3) Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni
- 4) Cerrahi alan infeksiyonları
- 5) Diğer infeksiyonlar

2.2.1.1. Kan dolaşımı infeksiyonları (BSI)

İnfeksiyon oluşturma yeteneğine sahip canlı mikroorganizmaların kan dolaşım sistemine dahil olmaları sonucu ortaya çıkan infeksiyonlardır. ¹⁴ Hastanın ardışık olarak alınan kan kültürlerinde bir mikroorganizmanın üretilmesi ile tanı konur. Bu süre hastaneye yatıştan en erken 48 saat sonraya dayanıyorsa Sağlık Hizmeti ile ilişkili BSI'ları (SHİ-BSI) tanısı konur. ¹⁵ Tanı hastanın öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile desteklenir. İzole edilen mikroorganizmanın türüne göre bakteriyemi veya fungemi olarak adlandırılabilir. SHİ-BSI bütün koruma ve kontrol programlarına ek olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanıma girmesine rağmen, özellikle nötropenik hastalarda giderek artan prevalansa sahip karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp* sebebi ile hala hastanelerde SHİE'lar içerisinde mortalitenin en önemli sebebidir. ¹⁶ Genel tahminlere göre SHİ-BSI'de mortalite oranı, hastanın yaşı altta yatan kronik bir hastalığın varlığı ve etken mikroorganizmanın özelliklerine bağlı olarak % 35 (12-80) dir. ¹⁷ ABD, Avrupa ve Avustralya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada SHİ-BSI'de mortalitenin %12-31 arasında değiştiği bildirilmiş her 1000 hasta yatış gününden 6-21'inde BSI geliştiği bildirilmiştir. ¹⁸ Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl meydana gelen tahmini 250.000 vaka ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ^{19,20}

SHİ-BSI primer veya sekonder sebeplere dayalı olabilir. Primer BSI'da vücutta başka bir infeksiyon odağında aynı mikroorganizma üretilemezken, sekonder infeksiyonlarda kan kültüründen izole edilen mikroorganizma daha önce veya eş zamanlı olarak; idrar yolu, akciğer, postoperatif yaralar ve deri-yumuşak doku lezyonları gibi diğer vücut bölgelerdeki infeksiyonlardan da izole edilir. CDC tarafından yayınlanan bir raporda ABD'de görülen SHİ-BSI'nın % 64 ' ünün primer BSI olduğu

bildirilmiştir. Bazı primer KDE'lerin tanımlanabilir bir kaynağı olmamasına rağmen çoğunun intravasküler kateterler ve özellikle santral venöz kateterler (CVC'ler) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.²¹

Arteriyel ve santral venöz kateterler, kritik bakım hastalarında hemodinamik izleme ve intravenöz terapötik ihtiyaç nedeniyle sık kullanılır. Bu kataterlere bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları YBÜ ' lerinde sık görülür ve önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir.²²

2.2.1.2. Üriner Sistem Enfeksiyonları (SHI-USI)

Sağlık Hizmeti ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonları (SHI-USI) en sık görülen SHİE'dan birisi olan olup insidansı %36-40'ı kadardır.^{23,24} Hastanelerde yatan hastaların yaklaşık olarak 1/4'ünde uygulanan üriner sistem kateterleri SHI-USI için en önemli risk kaynağıdır.²⁵ Enfeksiyonların % 80 ' i mesane kateterinin kullanımı ile ilişkilidir, bir başka ifade ile kateter kullanılan hastaların en az %10'unda SHI-USI gelişir.²⁶ Kateterin kaldığı her gün için enfeksiyon riskini %5-10 oranında artacağı iddia edilmiştir.²⁷ SHI-USI diğer SHİE arasında daha düşük morbiditeye sahip olmasına rağmen urosepsis halinde mortalite yükselir. Enfeksiyonların tanısı öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile konur.^{28,29}

2.2.1.3.Sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (SHIP)

Pnömoni akciğer parankimi ve solunum yolları bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlarının genel tanımı için kullanılır. SHİP hastaneye yatıştan sonraki 48. saat veya daha sonraki sürede gelişen yani başvuru anında inkübasyon süresinde olmayan pnömonidir. Sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ve endotrakeal entübasyon ve/veya mekanik ventilasyon cihazına bağlı (VİP) hastalarda ortaya çıkan SHİP'ler antimikrobiyal tedavi ve önleyici tedbirlere rağmen, önemli morbidite ve mortalite nedenleri olmaya devam etmektedir.³⁰ SHİP'lerde risk özellikle VİP'lerde hastanede yatış ve ventilasyon cihazında kalış süresi ile artmaktadır. Bu riskin ilk beş günde %3/gün olduğu daha sonra riskin 52/güne kadar düştüğü iddia edilmiştir.³¹ Amerikan toraks derneğinin 2010-2014 yılları arasında yaptığı bir araştırmada pnömoni tanısı ile hastanede takip edilen ve kaybedilen hastalardan >% 25'inin SHİP tanımına uyduğu bildirilmiştir.³² Gelişmekte olan ülkelerde mortalite riski %65'e kadar

çıkmaktadır. SHİP’lerde etken sıklıkla hastanın üst solunum yolları florasında kolonize olan oportunist patojenlerdir. Ancak gastrik sıvının reflüsü asendan yolla enterik bakterilerinde alt solunum yollarına taşınmasına yol açabilir. VİP’de ise sıklıkla hastane kökenli patojenler klinikten sorumludur ve mortalitedeki artış için mukosilier aktivitenin baskılanması önemli bir risk faktörüdür.

Tanı, hastanın öyküsü, fizik, radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile konur. Mikrobiyolojik bulgular önemlidir. Hastanın kan kültüründe başka lokalizasyonlarda üretilmeyen mikroorganizmanın tespiti veya pozitif plevral sıvı kültürü veya kantitatif BAL kültürü veya korunmuş fırça kültür pozitifliği gibi kriterlerden en az birisinin varlığındaki klinik bulgular tanıya yardım eder.³³

2.2.1.4.Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ)

CDC tanımına göre CAİ; cerrahi işlem sonrası septik miyozit ve bazı streptokok infeksiyonları dışında en erken 5. günde başlayan 30 gün içinde veya her hangi bir implant kullanılması halinde 1 yıla kadar geçen süre içinde gelişebilen, operasyon ile ilişkili olduğu düşünülen, insizyon bölgesi veya operasyon sırasında müdahale edilen organ /boşluk ile ilişkili aşağıdakilerden birisinde ortaya çıkan infeksiyonlardır. İleri teknolojilerin kullanıldığı riskli operasyonların yapıldığı, asepsi ve antisepsi şartlarına riayet edildiği bilinen hastanelerde bile uygulanan operasyonun ve yaranın tipi, süresi ve ASA skoru ile belirlenen risklere bağlı olarak ortaya çıkan sağlık hizmeti ile ilişkili cerrahi alan infeksiyonlar (SHİ-CAİ) insidans yönünden hastane özelliklerine bağlı olarak 3. veya 4. sırada yer alır. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) ve CDC verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde SHİ-CAİ’lerinin tüm SHİE’lar arasındaki prevalansı tahminen %25-38 olup, cerrahi uygulama türüne göre insidansının, gelişmiş ülkelerde %1.3-2.6 iken gelişmekte olan ülkelerde 2.3-4.5 kadar olduğu bildirilmiştir.³⁴⁻³⁶ Ancak temiz, temiz kontamine yaralarda %15’in altında olan SHİ-CAİ gelişme riski kirli yaralarda %85’e kadar çıkmaktadır.³⁷ SHİ-CAİ gelişen hastaların yaklaşık olarak %75’i direkt, SHİ-CAİ ile ilişkili sebeplere bağlı olmak üzere ise ortalama % 3’ kaybedilmektedir.

DSÖ’nün 2016 yılı tahmini verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık olarak 321 milyon cerrahi işlem yapılmış, bir başka ifade ile her 25 kişiden birisi tıbbi tedavi amaçlı farklı bir cerrahi işleme maruz kalmıştır. Bu hastalarında en az % 40-50 si

önlenebilir olmak üzere %10'unda cerrahi alan infeksiyonu şekillenmiştir.³⁸ ABD verilerine göre ise, CAİ en sık karşılaşılan SHİE olup bu tanıma uyan infeksiyonların % 38'ini oluşturur. Bu verilere göre her yıl cerrahi işlem yapılan 30 milyondan fazla hastanın tahminen yüzde 2 ila 5'inde CAİ 'ların geliştiği iddia edilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2012 yılında ülkemiz hastanelerinde 4.410.128 cerrahi işlem yapılmış ve SHİ-CAİ insidansının % 1 olduğu, bu infeksiyonların SHİE içerisinde % 20'lik paya sahip oldukları raporlanmıştır.

SHİ-CAİ tanısı; yüzeysel insizyonel, derin-insizyonel veya opere edilen organ/boşlukta mikroorganizma üretilen eksudanın varlığı, alanda endurasyon şekillenmesi ve apse oluşumu ve histopatolojik yöntemler ile konur.³⁴

2.2.1.5.Diğer infeksiyonlar;

Yukarıda özetlenen en sık karşılaşılan SHİE'dışında, nazogastrik beslenme, kontamine materyal ile temas veya aerosollerin inhalasyonuna bağlı olarak, hastanede yatış süresince kazanılmış; göz, kulak, burun, boğaz ve ağız infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları, genital sistem infeksiyonları, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları kemik ve eklem infeksiyonları, santral sinir sistemi infeksiyonları, kardiyovasküler sistem infeksiyonları, da diğer SHİE arasında sayılabilir.³⁹

2.3.Sağlık Hizmeti İlişkili İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

SHİE'ların tipi, insidansı ve etyolojik ajanlarının türü hastanelerin büyüklüğü, özellikleri, hastanelerde uygulanan antibiyotik politikaları ve personelin duyarlılığını artırmaya yönelik uygulanan eğitim programlarının başarısına bağlı olarak değişmektedir.⁴⁰ Nitekim doğru stratejilerin uygulandığı gelişmiş ülkelerde riskli hasta sayısı ve hatta morbidite artmış olmasına rağmen SHİE'ların mortalite oranlarında ciddi düşüşler kaydedilmiştir. Ancak dünya genelinde ülkelerin % 68'i Dünya Bankası kriterlerine göre düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip ülkeler olup dünya nüfusunun %75'inden fazlası bu ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde hospitalize edilmiş hastaların çoğu bakteriyel ve fungal patojenlerin kontaminasyonuna açık, endotrakeal entübasyon, intravasküler kateter ve idrar sondası gibi invaziv girişimler gibi infeksiyona yatkınlığa neden olan risk faktörlerine sahiptir.³⁶ Kan dolaşımı infeksiyonlarının %91'i santral venöz kateteri (CVC'si) olan hastalarda, pnömoni

vakalarının % 95'i mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ve idrar yolu infeksiyonunun % 77'si idrar yolu kateterleri olan hastalarda tanımlanmıştır.⁴¹

Sağlık hizmetleriyle ilişkili infeksiyonlardan kaynaklanan yükün artmasıyla birlikte, çeşitli ülkelerde ulusal sürveyans sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar ülke genelinde sağlıkla ilişkili infeksiyon sürveyans sistemlerinin, sağlıkla ilgili infeksiyonları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir

2.4. SHİE' ların önlenmesi

SHİE' ların önlenmesi hastalar ve hasta yakınları da dahil bütün hastane personeli ve kliniklerinin paydaş olduğu korunma, inançla yürütülen kontrol ve sürveyans programları ile mümkün olur. James Simpson'un (1830) hastanelerde durağan havanın hastalıklara sebep olduğunu söyleyerek ortaya çıkan hastalıkların tamamını "hospitalism" olarak adlandırması ile bilimsel anlamda hastane infeksiyonları gerçeği sağlık hizmetlerinin gündemine girmiştir. I. Semmelweis (1848)'ın klorlu suda el yıkayarak puerperal sepsis'e bağlı bebek ölümlerini % 25'lerden %1'lere kadar düşürmesi ile farkındalık ilk elle tutulur sonuçlarını vermiştir. Aynı yüzyılda asepsi ve antisepsi kavramlarının gelişmesi ve Joseph Lister fenolik antiseptiklerin antimikrobiyal etkinliğini göstererek tıbbi kullanıma sunması ile postop cerrahi alan infeksiyonlarının insidansının % 80'lerden %10'ların altına çekilmesi, Alexander Fleming'in (1941) penisilini keşfi ve 1941 yılından itibaren infeksiyon tedavisinde kullanılmaya başlaması ile infeksiyonların engellenmesi ve korunma da yeni bir dönem başlamıştır. Bunu 1960'lı yıllarda kemoteropötik ajanlar olarak tanımlayabileceğimiz etki ve endikasyonu tespit edilmiş diğer antibiyotikler izlemiştir. Her ne kadar ilk kullanıma girdiği yıl *S. aureus* suşlarında penisiline karşı direnç görülmüş olmasına rağmen ne I. Semmelweis'in el yıkama konusundaki tespiti ne de direnç problemi dikkate alınmadan irrasyonel kullanılan antibiyotikler, hastanelerde daha komplike ve invaziv işlemlerin sayısında artması ile SHİE tehdidinin hizmet kalitesinin önüne çıkmasını engelleyemedi. Ancak SHİE'dan korunma, kontrol ve önlenmesi konusunda, gelişmiş ülkelerde 1970'li yıllarda başlayan farkındalık 1980'li yıllarda gelişmekte olan ülkelerde de multidisipliner katılımlı komisyonlar kurularak kontrol altına alınmaya başlanmıştır.⁴² İyi çalıştırılan gerçekçi kontrol programları ile de SHİE insidansı önemli oranda düşürülebileceği ve tamamen önlenilebileceği öngörülmüştür. Yakın tarihli

alışmalar mevcut nleme programlarının, özellikle 4 önemli endikasyonda SHİE'lerinde % 70 kadar bir azalmaya sebep olduğunu göstermiştir.³⁹ ABD'de 1970-76 yılları arasında efektif olarak kontrol programlarının uygulandığı hastanelerde kan dolaşımı, cerrahi alan ve katater bağımlı üriner sistem infeksiyonlarının prevalansında % 32'lik bir düşüş kaydedilmiş, programa dahil olmayan hastanelerde insidansın aynı süre içerisinde % 18 oranında arttığı rapor edilmiştir.^{43,44}

Hastanın endojen florasında yer alan oportunist patojenlerin immün bariyerlerin bozulması ile diğer doku ve organlara translokasyonu kadar, tanı veya tedavi amaçlı kullanılan invaziv enstrümanlar, hasta odası malzemeleri ve en önemlisi sağlık çalışanlarının ellerinde kolonize olan hastane kökenli mikroorganizmalar eksojen kökenli SHİE'lar için kaynak oluşturur. Bu sebeple başarı için hastanedeki tüm popülasyonun paydaş olduğu stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulur.⁴⁵

SHİE nleme stratejileri, eğitim, antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanması ile sürveyans programlarına dayanır ve ülkeler, bölgeler, hastaneler ve klinikler bu çerçevede kendi imkan ve ihtiyaçlarına göre politikalarını belirlerler.⁴⁶ Eğitim bütün paydaşları içine alır. Eğitim çalışmalarında hedefe ulaşabilecek, sözlü grup eğitimleri, poster çalışmaları, video gösterimleri gibi, yöntemlerden, bir veya bir kaçı kullanılarak asepsi, antisepsi, korunmaya yönelik bireysel tedbirler ve sosyal el yıkamanın yanı, sıra hijyenik ve cerrahi el yıkamanın önemi ve yöntemleri, eldiven, koruyucu önlük ve gzlk kullanım şekli ve endikasyonları, hakkında bilgi paylaşılır. SHİE'ların nlenmesine ilişkin oluşturulan kontrol programlarının temeli bu tür infeksiyonların en az %40-50'sinden sorumlu el yıkama beceri ve pratiğinin sağlık personellerine kazandırılması oluşturmuştur.^{47,48} Rasyonel antibiyotik kullanımının sağlanması amacı ile SHİE tespit edilen riskli üniteler başta olmak üzere yatan hastadan alınan klinik materyalden izole edilen mikroorganizmalar, duyarlılık kalıpları ve kullanılan antibiyotikler izlenir ve gerektiğinde kullanılan antibiyotiklerin benzer etki mekanizmasına sahip ve etkinliği duyarlılık testleri ile ispatlanmış farklı antibiyotikler ile değiştirilmesi sağlanır.⁴⁹ SHİE kontrol programlarının en önemli ayağı srveyanstır. Bir salgın şüphesi halinde şüpheli türe ait izolatların indeks yani ilk izolat ile fenotipik ve genotipik özellikleri kullanılarak ilişkilerinin araştırılması esasına dayanan sürveyans sonucunda gerçek bir salgın olup olmadığı, salgının potansiyel rezervuar ve vektörleri hakkında bilgi edinilir ve hareket

stratejisi geliştirilir. Bu bağlamda klinik izolatlar arasındaki ilişkiyi klonal düzeyde tanımlayan, tekrarlanabilirliği yüksek, daha düşük maliyetli ve kısa sürede sonuç veren genotipe dayalı akredite edilebilir, sürveyans yöntemleri tavsiye edilir.⁴⁷ SHİE kadar ve toplum kökenli enfeksiyonların sürveyansında enfeksiyonların kontrolü ve halk sağlığı açısından son derece önemlidir. Mesela son yıllarda SHİE'lar da mortalitenin en önemli sebepleri arasına giren ve insidansı hızla artan karbapenem dirençli *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* ve *Asinetobakter* türlerinin, MRSA ve VRE gibi, birçok antibiyotik grubuna karşı geliştirdikleri direni, hastane dışında; kanalizasyon sistemlerinde, hayvancılık ve gıda endüstrisinde, karşılaştıkları dirençli mikroorganizmalardan plazmid ve transpozonlar gibi mobil genetik elementler yolu ile kazanma ihtimalleri hakkındaki belirsizliğin giderilmesi için toplum kökenli izolatları da ihtiva eden sağlıklı çalışan sürveyans programlarına ihtiyaç duyulmaktadır.^{50,51} Nitekim DSÖ ve CDC 13-19 Kasım 2017 haftasını “antibiyotik farkındalık haftası” olarak ilan etmişler ve antibiyotik direncinin halk sağlığı ve sağlık ekonomisi üzerinde oluşturduğu tehdite dikkat çekerek meselenin bütün ülkeleri ilgilendiren ve her ülkenin kendi ekonomik şartlarını dikkate alarak katılmasını gerektiren, global bir problem olduğunun altını çizmişlerdir.⁵² Bu sebeple gerek hastane gerekse toplum kökenli hastalardan izole edilen, kolistin dahil bilinen bütün antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilen, enterobactereceae üyeleri, *P. aeruginosa* ve özellikle *A.baumannii* suşlarının klonal düzeyde sürveyansları bu mikroorganizmaların toplumdaki hareketine de ışık tutacağı için SHİE kontrol programlarının hazırlanmasında yol gösterici olacaktır. DSÖ 2017 yılında bu patojenlerin yarattığı tehdide dikkat çekmek üzere bir rehber yayınlamıştır.⁵³ Ayrıca ABD Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, hastane bazlı sürveyans çalışmalarından elde edilen verilerden hazırlanan son raporlarında, “ESKAPE patojenleri” olarak adlandırılan bir grup nozokomiyal patojen tanımlamışlardır.^{54,55} ESKAPE, *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A.baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerinden oluşan hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif türleri kapsayan bakteri grubunun kısaltılmasıdır. MRSA dışındaki bu grup da anılan bakterilerin tamamı direnç genlerini hastane dışında da kazanma yeteneğine sahiptir.⁵⁶ Diğer taraftan bu grup da yer alan gram negatif bakterilerin tedavi başarısızlıklarına sebep olan karbapenem dirençli klinik izolatlarının insidansında son 10 yılda tüm dünyada büyük artış kaydedilmiştir. Avrupa Birliği ülkeleri ve Avrupa Ekonomik Alanı (EU/EEA) içerisinde yer alan ülkelerde 2014 ila

2015 yılları sonuçları arasında hem karbapenem hem de kolistin dirençli *A.baumannii* suşlarında önemli prevalans artışları bildirilmiştir.⁵⁷

2.4.1. Asinetobakterler- *A.baumannii*

2.4.1.1.Tanım

Irak ve Afganistan'da savaşan Amerikan askerleri arasında multiple travma sonrası oluşan deri yumuşak doku infeksiyonları ile dikkat çeken *A.baumannii*, son yıllarda yüksek mortaliteye oranı ile seyreden, kan dolaşımı, pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, intra-abdominal infeksiyonlar ve MSS infeksiyonları gibi derin doku, organ veya boşluk tutulumlu SHİE'dan da izole edilerek toplum sağlığını tehdit eden en önemli patojenler arasına girmiştir. Farklı katabolik yolları kullanabilme özellikleri sebebi ile çok sayıdaki substratı kullanabildiklerinden, hastane ortamında biotik ve abiotik yüzeylerde, antiseptik/dezenfektanlarda, serum sıvılarında, balgam, apse mayi, idrar ve kan gibi karmaşık hasta sıvılarında ve tıbbi enstrümanlar üzerinde uzun süre canlı kalabilirler. Hastanelerde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerde dahil, bütün antimikrobiyallere karşı direnç geliştirerek tedavi başarısızlıklarına sebep olurlar.⁵⁸ İnsanlardaki infeksiyonlarda *A.baumannii*, *A.nosocomialis* ve *A.pitti*'nin dahil olduğu *A.baumannii* grubu sorumludur. Ancak SHİE'ların en az %95'inden *A.baumannii*'nin sorumlu olduğu tespit edilmiştir.

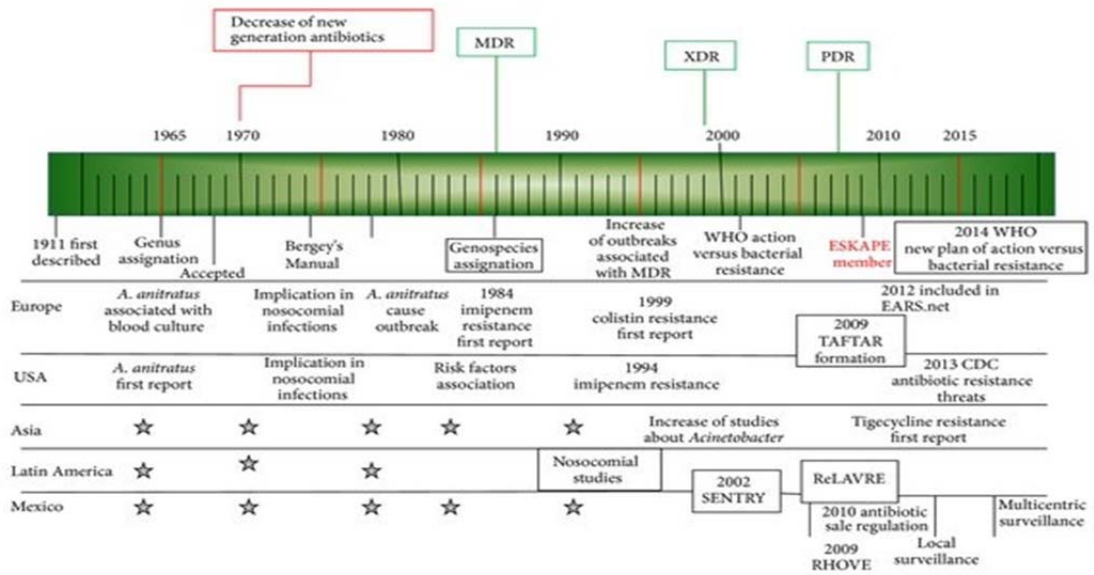
2.4.1.2. Morfolojik Özellikler

Moraxella ailesi içerisinde yer alan *A.baumannii* genusu, gram negatif, karbonhidratları fermente edemeyen, ihtiyaç duyduğu enerjiyi oksijeni elektron alıcısı olarak kullanarak ATP yolağından sağlayan zorunlu aerob, oksidaz negatif, katalaz pozitif olan, sıklıkla kokobasil şeklinde olmak üzere pleomorfik çomaklar şeklinde görünen, hareketsiz mikroorganizmalardır. DNA'da G+C: %39-47 dir. Doğada yaygın olarak bulunan, su, toprak ve çevre kökenli bir bakteri türü olan asinetobakterlerin çoğu insanlar için non-patojen veya oportunistik patojen olan 50'den fazla türü tespit edilmiştir.⁵⁸

2.4.1.3. Tarihçe ve taksonomi

Asinetobakterler ilk defa kalsiyum asetat ihtiva eden toprak örneklerinden Alman mikrobiyolog Beijerinck (1911) tarafından izole edilerek *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmışlardır. İnsan klinik materyallerinden ilk izolasyonlarına ait bildirimler ise 1960'lı yıllarda, yoğun bakım ünitelerinde takip edilmekte olan hastalardaki SHİE'lardan olmuştur.(şekil 1.).⁵⁹ *A.baumannii* ile ilgili gelişmeler 1960-70'li yıllarda SHİE'dan artan sayıda bildirimler yapılması ile başlamıştır. Bunu 1980-90'lı yıllarda antibiyotiklere karşı kısa sürede direnç kazanan suşların tedavi başarısızlıklarına sebep olduklarına dair artan sayıdaki vaka sonuçları izlemiştir. Nihayet 2000'li yılların başında, bütün penisilin, sefalosporinler, fluorokinolonlar ve aminoglikozidler gibi en az 3 sınıf antibiyotiğe dirençli “çoklu ilaç dirençli-MDR” suşların hastanelerde özellikle immunsistemi baskılanmış, invaziv işlem uygulanan ve çoklu antibiyotik kullanan hastalar arasında yaygın görülmeye başladığı, çok sayıdaki ülkeden rapor edilmeye başlamıştır. Kısa süre içerisinde MDR tanımına uyan hastane kökenli bazı *A.baumannii* suşları, alternatif amaçlı kullanılan karbepenemlere karşı da direnç geliştirerek “Extensive drug resistant (XDR) Acinetobacter” suşlarına evrilmişlerdir. Bu dramatik değişim, tedavi alternatifleri yaratılmaya çalışması çabalarına paralel olarak sürmüş, 2015 yılından itibaren hastane kökenli XDR suşlar arasında ‘Pandrug resistant (PDR) Acinetobacter suşlar” olarak tanımlanan bazı klinik izolatların polymyxinler, kolistin ve tigecycline'e karşı da direnç geliştirdiği tespit edilmiştir.⁶⁰ Ancak toplum kökenli izolatlarda direnç gelişimi görülmemekle birlikte, hastanede kolonize olan asemptomatik hastaların topluma karışmaları ile dirençli suşların toplumda yayılacağı ve toplum kökenli infeksiyon sebebi ile sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda da izole edilebileceği bildirilmiştir.⁶¹

Bu gelişmeler karşısında DSÖ, *A.baumannii*'ye karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini teşvik edebilmek amacı ile bu mikroorganizma grubunu “öncelikli patojenler” listesine dahil etti ve toplum sağlığına yönelik ciddi tehditleri oluşturduğu için *A.baumannii*'nin öncelikli-1 yani kritik bakteri olarak seçildiğini duyurmuştur.⁵³



Şekil 1: *A. baumannii* taksonomisi ve antibiyotik direncindeki değişimler.⁵⁹

2.4.1.4. *A. baumannii* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Asinetobakter türleri dış ortam şartlarına son derece dirençli ve metabolik yönden seçiciliği olmayan mikroorganizmalar olup tabiatta toprak, su ve organik atıklar üzerinde yaygın olarak bulunduğu gibi taze ve dondurulmuş yiyeceklerde, giysilerde, hastane mefruşatında, yataklarında, su ve sıvı transfer sistemlerinde, ventilatör devrelerinde ve hastane ortamında hastaya kullanılan her türlü biyolojik ve biyolojik olmayan ürün yüzeyinde uzun süre aktif olarak kolonize olabilen mikroorganizmalardır.^{62,63} Dünya genelinde bütün iklim kuşaklarında görülmekle beraber ılıman ya da tropik iklimlerde in-vitro şartlarda daha uzun süre yaşarlar ancak insanlardaki infeksiyonlarının özellikle temmuz-ekim ayları arasında arttığı tespit edilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Son 20 yılda hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen ventilatör veya kateter kullanılan hastalar başta olmak üzere her türlü invaziv enstrüman uygulanmış steril alanlarına müdahale edilmiş hastalarda, ileri yaşlılarda immun sistemi baskılayacak diabet gibi kronik metabolik hastalığı olanlarda görülen ve giderek artan sıklıkta, rezerv ilaçlarda dahil endikasyonu olan bütün antibiyotiklere geliştirdikleri direnç sebebi ile, tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite sebebi haline gelen *A. baumannii* suşları, SHİE'ları kontrol ve korunma programlarının merkezinde yer alan en önemli ilk üç patojenden birisidir.⁶⁷⁻⁶⁹ Gelişmişlik farkına bağlı olarak dünya genelinde karşılaşılan SHİE'larında prevalansı %3-20 değişmekle beraber, üroloji,

yoğun bakım üniteleri gibi kritik servislerde bu orak SHİE'lar içerisinde morbidite %70, mortalite % 30'lara kadar çıkmaktadır.⁷⁰⁻⁷²

A.baumannii infeksiyonu olan hastaların prognozuna ilişkin veriler sınırlıdır. Bu hastalar yüksek ölüm oranlarına sahipken (%30-75), mortalitenin *A.baumannii* infeksiyonuna bağlı olup olmadığı açık değildir.^{73,74} Bir diğer problem sağlıklı insanlarda, özellikle hastane personelinde; aksilla, inguinal bölge ve ayak parmak ayakları gibi nemli güneş ışığından uzak deri kompartmanlarında kolonize olabilen *A.baumannii*'nin klinik izolatlarının bir infeksiyona mı yoksa bir kolonizasyona mı ait olduğuna karar verebilmektir. Ancak genel kanaat, hastanede yatan hastadan bir izolasyon gerçekleştirilmişse o hastanın prognozunun iyi olmayacağı şeklindedir. Kaldı ki bu mikroorganizma toplumda kazanılan sıklıkla bakteriyeminin eşlik ettiği yüksek mortalite hızına sahip pnömoniler ile de ilişkili bulunmuştur.⁷⁵

A.baumannii ilişkili infeksiyonlarda önemli bir problemde enfektif klinik materyallerden izole edilen suşların infeksiyon ya da basit kolonizasyon suşları olup olmadığına karar verebilmektir.⁶⁰

Ülkemizde SHİE etkenleri arasında ilk sırayı %37.25 insidans oranı ile Enterobacteriaceae ailesi almakta, ancak *A.baumannii* %20.99 oranla tür bazında en sık karşılaşılan etken olma özelliğini sürdürmektedir. *A.baumannii*'nin ülkemizde daha çok ventilatör ilişkili pnömoni (VIP)'lerden sorumlu olduğu belirtilmiştir.¹³

2.4.1.5. *A.baumannii* virulans Faktörleri

Asinetobakterlerin diğer gram negatif bakterilerde görülen kompleks virülans mekanizmaları yoktur. Ancak sahip oldukları genomda birlikte kodlanan iki komponentli regülatör sistem, sensor kinase ve response regülatör, yardımı ile kullanabildikleri farklı metabolik yollar bakterinin farklı fizik, şimik ve metabolik ortamlarda çoğalmalarına imkan verir.⁷⁶ Bu bakterileri başarılı bir hastane patojeni haline getiren antimikrobiyaller ve uygunsuz çevre şartlarına karşı gösterdikleri direnç sebebi ile hastane ortamında ve tıbbi enstrümanlar üzerinde uzun süreli persistansı kadar, in vivo şartlarda konak savunma mekanizmalarına karşı da gösterdiği dirençtir. Bu bağlamda makrofaj ve lökosit fagositozuna karşı gösterdiği serum direnç faktörü, demir kullanımında rol oynayan sideroforları, demir kullanımı ile ilişkili *plcI* ve *plc2*'de kodlanan, hücre membranlarında bol miktarda fosfadilkolin ihtiva eden insan,

koyun ve at eritrositleri ile alveolar hücrelerde sitolitik aktivite gösteren fosfolipaz-C, phosphatidylcholine-specific phospholipase C (PC-PLC) aktivitesi, epitel hücrelere güçlü adezyonda rol oynayan yüzey proteinleri ile konak savunma sistemlerinden kaçış ve direnci sağlayan biyofilm, sıvı-hava temas yüzeylerinde de ince tabaka “pellicle” oluşturma yeteneğidir.^{77,78} Bakterinin yüzeyinde türe özgü sert tip IV pilusları yer alır.^{79,80} Adezyon ve biyofilm oluşumu kadar hareketten de sorumlu olan bu yapı saç kılı şeklindedir. Major dış membran proteini (OmpA) larenks epiteline adezyon ile solunum yolu epitel hücrenin apoptoza yönlendirilmesinde önemlidir. Adezyon ve biyofilm oluşumunda, P fimbria (pap genleri), S (sfa/focDE), Dr antigen ailesi (afa/draBC) ve tip-I fimbria (fimH)’ların da rolünün olduğu, biyofilm oluşturulurken OmpA’nın yanı sıra tip-I sekresyon sistemi, ekstrasellüler matriks mukopolisakkarit, poly-b-(1,6)-N-acetyl glucosamine (PNAG), BAP –like proteinler; (BLP)-1 ve (BLP)-2 ile efluks ilişkili RND efflux pompa, AdeT, sistemi gen/proteinlerinin ekspresyonunun da arttığı gösterilmiştir.^{81,82} Bakterinin adezyon ve biyofilm oluşumu dışında, dış membranı üzerinde yer alan, adezyon ve immun sistemden kaçışa yardım eden, grup II polisakkarit kapsül (kpsMT), fibronektin reseptörü fimrialar ve kıvrık fimrialar bulunur.^{83,84} Yeni antibiyotiklerin yaratılamaması *A.baumannii* infeksiyonlarını halk sağlığı yönünden daha dramatik hale getirmiştir.

2.4.1.6. *A.baumannii* Direnç Mekanizmaları

Antibiyotiklere karşı intrinsik direncin yanı sıra, hastane ortamında doğrudan indüklenerek mutasyonel yolla veya kanalizasyon sistemleri gibi doğal ortamlarda diğer dirençli bakteriler ile temas sonucu konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon yolu direnç kodlayan; plazmidler, direnç adaları, sınıf 1 ve sınıf 2 integronlar ve transpozonlar gibi mobil genetik elementleri kazanarak rezerv antibiyotiklerde dahil bütün gruplara karşı bilinen bütün mekanizmaları kullanarak kısa sürede direnç geliştirebilirler.^{67,60,85} Genetik değişim için oldukça uygun bir bakteri olduğu için "doğal olarak dönüştürülebilir "olarak adlandırılmış eşsiz bir grup bakteri içinde sayılmaktadır.⁸⁶ *A.baumannii* suşlarının sahip oldukları iki aktif gen comFECB ve comQLONM yardımı ile dış ortamdan transformasyon yolu ile elde ettiği mobil genetik elemanlar, insersiyon sekanslarını içeren direnç adalarını genomuna entegre ederek ve/veya sekrete ettiği antibiyotiği modifiye eden enzimler yardımı ile hastane ortamında

kullanılan bir çok antibiyotiğe karşı kolaylıkla direnç kazanabilmektedir.^{67,87} Çoklu ilaç dirençli *A.baumannii* suşlarında en az 45 direnç geni kodlayan belirsiz bir kaynaktan transfer edildiği ve genomu yerleştiği düşünülen 86-kb büyüklüğündeki AbaR1 direnç adası duyarlı suşlar da gösterilememiştir.⁸⁸

Bu bağlamda sahip oldukları; RND, MFS ve MATE gibi birden çok efluks pompa sisteminde antibiyotiklere karşı kısa sürede kazanılan direncin sebebi ve yeni antibiyotik geliştirme stratejilerinin hedefidir. Bunun yanı sıra edinilmiş ve kromozomal olarak kodlanan AmpC veya *Asinetobakter* türevli sefalosporinazlar, *acinetobacter* derived cephalosporinaz (ADC) gibi sayısız beta-laktamazlar, OXA-51, OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 ve OXA-235 alt ailelerin içinde bulunduğu OXA tipi karbapenemazlar, dış zar proteinlerinde uyarılmış ekspresyonel değişiklikler ve penisilin bağlayan proteinlerde (PBPs)ki değişiklik çoklu ilaç direncinin bilinen mekanizmaları arasındadır.⁸⁹

2.4.1.6.1. Sefalosporin Direnci

Son yıllarda *A.baumannii* klinik izolatlarının büyük çoğunluğu seftazidim gibi 3.kuşak ve sefepim gibi 4. kuşak sefalosporinlere karşı direnç geliştirdiği gözlenmiştir. *A.baumannii* doğal olarak AmpC beta-laktamaz üretir.⁹⁰ Diğer gram negatiflerin aksine *A.baumannii* de ADC indüklenebilir değildir fakat genin önüne destekleyici bir ekleme sekansı gelirse ekspresyonu ciddi klinik direnç oluşturacak şekilde artmaktadır. ADC dışında *A.baumannii* Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreterek de sefalosporin direncine neden olabilir.^{91,92}

2.4.1.6.2. Karbapenem direnci

A.baumannii tedavisinde kullanılan major ilaçlar bir beta laktam grubu olan karbapenemlerdir. Fakat son yıllarda karbapenemlere direnç oldukça yüksek oranlardadır ve giderek de yayılmaktadır. *A.baumannii* ' de karbapenem direncinin en önemli mekanizması intrinsek yada edinilmiş karbapenemaz üretimidir. *A.baumannii* kromozomal olarak kodlanan *bla*_{OXA-51} grubu karbapenemazı düşük miktarda üretmektedir tıpkı ADC de olduğu gibi genin yukarı kısmına bir ekleme sekansının transpoze olmasıyla daha güçlü bir promotör bölge oluşur ve karbapenem MİK lerinde yükselmeler tespit edilir.^{93,94} Kromozomda kodlanan karbapenemazlar dışında

plazmidlerle de bazı karbapenemaz genleri edinerek dirençli hale gelirler. *A.baumannii* 'de, OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143, OXA-235 olmak üzere 5 ana grup karbapenemaz tespit edilmiştir.⁹⁵ Dünya genelinde klon-2 izolatlarında en yaygın tespit edilen karbapenemaz *bla*_{OXA-23} grubudur.⁹⁶

Son yıllarda daha çok *Enterobacteriaceae* ailesinde sık görülen, OXA grubu içinde olmayan karbapenemazlarda *A.baumannii* izolatlarında görülmeye başlandı bunlardan en önemlisi metallo-beta laktamaz grubundan NDM-1'dir.^{97,98} Bunun dışında KPC de Porto Riko'da bildirilmiş fakat ada dışında tespit edilmemiştir.⁹⁹ Ayrıca karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatlarında hücre duvarında eksprese edilen ve efluks pompası ile ilişkili oldukları düşünülen 22, 29 ve/veya 33-36-kDa proteinlerin ekspresyonlarının azaldığı veya tamamen durduğu tespit edilmiştir.¹⁰⁰

2.4.1.6.3. Aminoglikozit direnci

Aminoglikozitler, 30S ribozomal alt biriminin 16S ribozomal RNA'sına bağlanır ve protein sentezini inhibe eder. *A.baumannii*, aminoglikozit direnci elde etmek için çeşitli aminoglikozit değiştirici enzimler üretir.¹⁰¹⁻¹⁰³ Asetil transferazlar, nükleotidiltransferazlar ve fosfotransferazlar içeren ana enzim sınıfları tarif edilmiştir.¹⁰⁴

Sorumlu genler çoğunlukla aktarılabılır plazmidlerin içindeki transpozonlarda bulunur ve yatay olarak yayılmalarını sağlar.¹⁰⁵ Ortaya çıkan diğer bir aminoglikozit direnç mekanizması, 16S ribozomal RNA metiltransferaz üretimi, özellikle *ArmA* üretimidir. *ArmA*, 16S rRNA'nın aminoglikozit bağlama bölgesinde (A bölgesi) bir guanin tortusunu metiller ve bunu aminoglikozitlerin bağlanmasından korur.¹⁰⁶ *ArmA* üreten *A.baumannii*, gentamisin, tobramisin ve amikasin'e karşı oldukça dirençlidir ve Dünya Çapında Klon 2 izolatları arasında yaygın olarak görülür.^{107,108}

2.4.1.6.4. Polimiksin Direnci

Polimiksin grubu antibiyotikler MDR *A.baumannii*'nin sebep olduğu infeksiyonların tedavisi için "son çare" olarak kullanılan peptid yapılı antibiyotiklerdir. Gram negatif bakteriler üzerine bakterisidal etki gösteren bu antibiyotik grubu 1950'li yıllarda keşfedilmiş olmasına rağmen insanlarda, güçlü nörotoksik ve nefrotoksik etki göstermesi sebebi ile, uzun süre kullanılmamış, ancak MDR ve XDR *A.baumannii*

suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisinde son seçenek olarak tedavi rejimlerine yeniden girmiştir. Hücrede polianyonik lipopolisakkaritleri hedef alan ve membran stabilizatörü olan kalsiyum ve magnezyum iyonlarını değiştiren bu antibiyotiklere karşıda 2007 yılında *A.baumannii* suşlarında direnç görülmeye başlandığı bildirilmiştir.⁶⁰ Direnç mekanizması net olarak bilinmemektedir. Fakat direncin, LPS üretiminden sorumlu genler; *lpxA*, *lpxC*, *lpxD*, ve *lpsB* deki mutasyonlara bağlı olarak LPS üretiminin azalması veya tamamen yok olması sonucu olduğu veya *pmrA* ve *pmrB* genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak LPS yapısındaki Lipid-A'nın modifikasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bir süre önce enterobacteraecea üyelerinde plazmid ile kodlanan bir mobil kolistin direnç geni, *mcr-1*, nin varlığı tespit edildi.¹⁰⁹⁻¹¹²

2.4.1.7. *A.baumannii* tedavi

Doğal ve kazanılmış direnç, *A.baumannii* tedavisinde antimikrobiyal seçeneklerinin sayısını kısıtlar. *A.baumannii* tedavisinde antimikrobiyallerin etkinliği ve güvenilirliği çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple tedavi protokolleri daha çok in-vitro çalışmaların sonuçlarına göre oluşturulmuştur.¹¹³

Duyarlı *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde seftazidim, sefepim gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, sulbaktam içeren bir betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonu veya karbapenemler kullanılabilir.

A.baumannii tedavisinde duyarlı suşlarda yüksek bakterisid etkisi nedeniyle en sık kullanılan ajanlar karbapenemdir. Özellikle *A.baumannii* ' ye bağlı VİP'ler de imipenem kullanımında klinik kür oranı %57 ile %83 arasında değişmektedir.¹¹⁴⁻¹¹⁷ İmipeneme duyarlı izolatlar meropeneme dirençli olabileceğinden kullanım öncesi karbapenem duyarlılığı özellikle değerlendirilmelidir.

Antimikromiyaller özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenemler tek ajan olarak kullanıldığında yüksek düzeyde direnç geliştiği bilinmektedir.^{118,119} Bu sebeple sıklıkla bir aminoglikozid ya da florokinolonla kombine halde verilmeleri tavsiye edilir. Ancak kombinasyon tedavisinin riski azalttığına dair ya da klinik olarak daha etkin olduğuna dair herhangi bir delil bulunmamaktadır.^{120,121}

Dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisin de kullanılan major ajanlar polimiksin B, kolistin gibi polimiksinlerdir. Kolistin *A.baumannii* ile ilişkili pnömoni,

bakteriyemi ve menenjit olgularında başarı ile kullanılmaktadır fakat özellikle kolistin yüksek düzeyde nefrotoksisite riski oluşturmaktadır.^{122-124,75} Ayrıca henüz nadir de olsa malesef kolistine dirençli *A.baumannii* izolatları da görülmeye başlanmıştır.⁶⁰

Tigesiklin, minosiklin de dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında kullanılan anti-mikrobiyallerdendir. Tedavi başarısı kolistinle karşılaştırılabilir fakat duyarlı başka bir antimikrobiyal ajan varsa tercih edilmemelidir. Özellikle tigesikline karşı dirençli izolatlarda tespit edilmiş olup, klinik deneyim sınırlı kalmıştır.¹²⁵

Dirençli izolatlarda ve ampirik tedavide çoğunlukla kombinasyon tedavileri tavsiye edilmektedir. İmipenem ile kombinasyon tedavisinde monoterapiye oranla mortalitede düşüş tespit edilmiştir.¹²⁶ Yine kolistin monoterapi de kombine terapiye göre mortalite 30 gün daha yüksek bulunmuştur.¹²⁷ Kolistin dirençli izolatlarda rifampisin ile kolistin kombinasyonun invitro şartlarda sinerjistik etkili olduğu öne sürülmesine rağmen klinik denemelerde mikrobiyolojik kür oluşturmaya rağmen infeksiyonla ilişkili mortalite üzerine olumlu bir etkisi gösterilmemiştir.¹²⁸ Invitro şartlarda ya da hayvan deneylerinde karbapenem-kolistin, Tigesiklin-kolistin, vankomisin-kolistin, minosiklin-kolistin, meropenem / fosfomisin-kolistin kombinasyonlarının MDR *A.baumannii* izolatları üzerinde olumlu etkilere neden olduğu tespit edilmiş, ancak bu tedavi rejimlerini değerlendiren yatar sayıda klinik veri sağlanamamıştır.¹²⁹⁻¹³¹ Polimiksin direncinin ortaya çıkması kombinasyon tedavilerinin kullanılması ve farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Faj tedavisi ve uzatılmış infüzyon tedavisi hakkında klinik verileri yetersiz olmasına rağmen bu uygulamaların güçlü alternatifler olabileceği vurgulanmıştır.¹³²⁻¹³⁴

2.4.1.8. *A.baumannii* infeksiyonlarının Sürveyansı

Klinik yönden önemli ve salgın oluşturma yeteneğindeki, MRSA, VRE gibi bütün türlerin hastane ve toplum içerisindeki hareketlerinin, bulaş kaynak ve yollarının tespit edilerek salgın önleyici kontrol programlarının geliştirilebilmesi için gerekli olan sürveyans/izlem *A.baumannii* infeksiyonları içinde aynı derece de öneme sahiptir. Genel olarak eskiden uygulanan ancak tekrarlanabilirliği düşük, pahalı ve zaman alıcı olmanın ötesinde ayırım gücü düşük olan, antibiyotipleme, biyokimyasal özellikler veya antijenik özelliklerin dikkate alındığı, sıklıkla bir protein tarafından belirlenen bir

özelliğın yardımcı ile yapılan fenotipik sürveyans *A.baumannii* infeksiyonları içinde önemini kaybetmiştir.

A.baumannii doğada yaygın bulunması, kuruluğa dayanıklılığı ve direnç genlerini oldukça hızlı alması nedeniyle oldukça önemli bir fırsatçı patojen haline gelmiştir. Bunun yanı sıra çok üzerinde durulmayan fakat ilerleyen zamanlarda ciddi sonuçlar doğurabilecek dikkat edilmesi gereken bir başka konuda toplumdan kazanılmış asinetobakter infeksiyonlarıdır. Sıklıkla tropikal ve subtropikal bölgeler de alkoliklerde ya da KOAH hastalarında pnömoni sepsis ya da menenjit şeklinde toplumdan kazanılmış infeksiyon olarak karşılaşılan asinetobakter infeksiyonları antibiyotik direnci açısından hastane kökenli benzerlerine göre daha duyarlı görünse de %56 oranına ulaşan mortalite hızı ile hastanede kazanılmışlara benzer klinik sonuçlar doğurmaktadır.¹³⁵

Özellikle karbapenem dirençli suşların çok hızlı şekilde yayılması bir takım tedbirlerin alınması mecburiyeti doğmuştur. Bu sebeple *A.baumannii* infeksiyonlarının sağlıklı sürveyansında yüksek ayırım gücüne sahip epidemiyolojik yöntemlere yani sürveyans yöntemlerine ihtiyaç duyulur. *A.baumannii* suşları için hastanelerde kullanılan basit sürveyans yöntemlerinin hassasiyetlerinin (%55-90 gibi) düşük olması sebebiyle, MRSA ya da VRE klinik izolatlarında olduğu gibi aktif gözetim ve rutin tarama yapılamamaktadır.^{136,137} Fakat aktif taramanın *A.baumannii* ‘ ye bağlı ölümleri, sürveyans yöntemlerinin duyarlılığına göre değişmek üzere, %48 ile %78 arası bir oranda azalttığı gösterilmiştir.¹³⁸

Epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri, epidemik izolatların yayılım kaynağını ve şeklini tespit etmek için önemlidir bu nedenle özellikle hastane kaynaklı infeksiyonların önlenmesinde sürveyans çalışmalarının bir parçası olarak kullanılmaları önerilir bu amaçla çeşitli fenotipik ve genotipik tiplendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler tablo 1 de gösterilmiştir.

Fenotipik yöntemlerle karşılaştırıldığında, moleküler yöntemlerin ayırım gücü daha yüksektir ve birçok türe uygulanabilme avantajı sağlamaktadır. Fenotipik sürveyans sistemlerinin en büyük eksiği bakteri izolatlarına ilişkin yeterli genetik veriyi belirleyememesidir. Özellikle SHİE salgınlarına neden olan izolatların direnç profilleri ve genetik özellikleri bilinmeli ve mikrobiyolojik genotiplendirme yapılmalıdır.¹³⁹

Tablo 1: Epidemiyolojik tiplendirme amacıyla kullanılan fenotipik ve genotipik yöntemler

FENOTİPİK YÖNTEMLER	Biyotiplendirme Antibiyotiplendirme Serotiplendirme Faj tiplendirme Kolisın tiplendirme Multi lokus enzim elektroforezi SDS- PAGE
MOLEKÜLER YÖNTEMLER (Genotipik Yöntemler)	Nükleik asit temelli yöntemler RFLP PFGE Ribosomal RNA gel electrophoresis MLST PZR Temelli Yöntemler ERIC(enterobacterial repetitive consensus sequences) REP-PZR(Repetitive extragenic palindromic sequences) DRE(Double Repetitive Element) RAPD(Randomly amplified polymorphic DNA) AP-PZR(Arbitrary Primed PZR) AFLP(Amplified fragment lenght polymorphism) Amplified ribozomal DNA restriction analysis (ARDRA)

A.baumannii epidemiyolojisi için fenotipik olarak serotiplendirmenin yanı sıra genotipik olarak molekuler tiplendirme de yapılmaktadır. Bu bağlamda ARDRA, pulsed-field jel elektroforezi (PFGE), AFLP, ribotiplendirme “Repetitive extragenic palindromic PZR (Rep-PZR)” yöntemleri en sık kullanılan genotipik süveyans yöntemlerdir.^{140,141}

2.4.1.8.1. ARDRA

Acinetobacter spp'nin genomik türleri, Vaneechoutte ve arkadaşlarına göre ARDRA tarafından belirlenmiştir. ARDRA (PZR-RFLP) yöntemi sekans polimorfizmi temeline dayanır. *Acinetobacter* için bu yöntem kullanılırken, 16S rDNA sekansı genişletilir, parçalara ayrılır ve beş farklı küçültücü enzim tarafından sindirilir. Küçültülen parçalar agaroz elektroforezi ile parçalara ayrılır. Beş enzim tarafından kombine edilen numuneler bilinen türlerin görüntüleri ile karşılaştırılır. Bazı türlerde multipl görüntüler (profiller) ile karşılaşılabılır, bu nedenle tanımlama için ilave fenotipik testlere ihtiyaç duyulabilir

2.4.1.8.2. PFGE

SHİE lerde kısa zamanlı salgın izolatlarının tiplendirmesinde altın standart yöntem PFGE yöntemidir. PFGE; düşük erime ısısı agaroz içerisine gömülmüş bakteri hücresinden, yapısal bütünlüğü bozulmadan elde edilen genomik DNA'nın, uygun restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesimi sonucu oluşan bant desenlerinin yorumlanmasıyla gerçekleştirilir. PFGE yüksek maliyet ve uzun sürede sonuçlanmasına rağmen yerel salgınların araştırılması için en uygun yöntemdir. Bununla beraber küresel epidemiyolojik veri için farklı laboratuvarlarda yapılan çalışmaların karşılaştırılması gerekmektedir ki PFGE bunun için çok uygun bir yöntem değildir çünkü çalışmanın her aşamasında birçok faktör çalışma sonuçlarını değiştirebilmektedir.

2.4.1.8.3 REP-PZR

Tekrarlayan diziler, organizmaların DNA'sında fonksiyonları bilinmeyen kısa DNA(35-40 bp) dizileridir ve belirli bir düzende tekrarlanırlar. Rep-PZR primerleri genom boyunca aralara yayılmış olan spesifik tekrarlayan dizilere bağlanırlar. Çeşitli uzunluklarda bir çok parça amplifiye edilir. Parçalar boyut ve yük olarak ayrılabilirler. Çeşitli boyutlarda bir çok banttan oluşan rep-PZR parmak izi profili oluşturulur. Mikrobiyal klonların profilleri suşlara spesifiktir. Bu parmak izleri daha sonra mikroorganizmalar arasındaki ilişkileri göstermede kullanılabilir. Rep-PZR ayrıca bir hastanede *A.baumannii*'nin tür soylarını belirlemek ve pan-Avrupa, çok dirençli *A.baumannii* klon III'ü klon I ve II'den ayırmak için bir araç olarak kullanılmıştır.

Laboratuvarlar arası rep-PZR değişkenliğine rağmen, bu yöntemin PFGE ve MLST'den daha hızlı performans gösterme avantajı olamasına rağmen diskriminatif gücü diğerleri kadar yüksek değildir.

2.4.1.8.4. AFLP

Restriksiyon enzimi ile kesimin ve PZR'ın bir kombinasyonudur. DNA biri diğerinden daha sık aralıklarla kesen 2 farklı RE ile kesilir. Bu restriksiyon stratejisi ile çok sayıda fragment oluşturulur. Sonuçları daha uygun yorumlayabilmek için izolatların karşılaştırılmasında sadece spesifik bir altküme kullanılır. AFLP çok tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen bazı dezavantajları da vardır. Bunlar; zahmetli olması, teknik beceri gerektirmesi, dikkatli bir standardizasyona ihtiyaç göstermesi ve ekipmanlarının pahalı olmasıdır

2.4.1.8.5. AP-PZR

Rastgele bir primerin kullanıldığı PZR tekniğidir. Amplifikasyonda kullanılan rastgele primer herhangi bir spesifik bakteriyel DNA dizisini amplifiye etmek için hedeflemez. Primerin rastgele bağlanmaları, amplifikasyon sırasında kullanılan düşük annealing ısısı ile sağlanır ve bunun sonucu olarak çok sayıda rastgele kromozomal bgelere eksik hibridizasyon ile DNA sentezi gerçekleştirilir. Yöntem nozokomiyal patojenler için öteki tipleme metotlarının çoğundan çok daha hızlı olsa da, standardizasyonu sağlanamamıştır.¹⁴²

2.4.1.8.6. MLST

SHİE etyolojisinde rol oynayan türlerin, özellikle salgın suşlarının,klonal düzeyde tanımlanması ve epidemiyolojik özelliklerinin tespitine imkan veren MLST yöntemi bir türe ait tüm izolatlarda bulunan hayati proteinleri kodlayan genlerin DNA sekanslarının karşılaştırılması temeline dayalıdır. Her bir gen bölgesi için farklı sekanslar farklı alleller olarak atanır ve bu allellerin farklı kombinasyonu farklı ST ler ile tanımlanır. MLST internet üzerinden sonuçların laboratuvarlar arasında karşılaştırılması yada verilerin paylaşılmasına imkan verir. Böylece küresel moleküler epidemiyolojik çalışmalar için güçlü veri sağlamış olur.¹⁴³

Asinetobakterler geniş çaplı genetik mutasyonlara açık olmalarına rağmen, yapılan çok sayıdaki çalışmada, hastanelerde ki yoğun antibiyotik baskısına karşı sadece sınırlı sayıda klon'un direnebildiği gösterilmiştir.¹⁴⁴ *A.baumannii*' nin popülasyon yapısını araştırmak için kullanılan MLST yöntemi, Bartual ve arkadaşları tarafından oluşturulan "Oxford şeması" ve/veya Diancourt ve arkadaşları tarafından oluşturulan "Pasteur şeması" ile standardize edilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemlerin kullanıldığı moleküler epidemiyolojik çalışmalar, *A.baumannii* suşlarının genetik olarak farklı atasal klonlara sahip olduklarını ortaya koymuştur.¹⁴⁵ *A.baumannii*, çoğunlukla karşımıza SHİE etkeni olarak çıkar ve neredeyse her zaman ÇİD karakterdedir.¹⁴⁶ İlk olarak I,II ve III olarak tanımlanan Avrupa klonlarının dünya genelinde yayıldıkları tespit edilmiş ve bu klonlara, Uluslararası Klonlar (IC) I ila III, yani IC1, IC2 ve IC3 klonları denmiştir. Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına dayanarak IC I ve IC II klonlarının Global Klonlar, GC, olarak tanımlanmasına karar verilmiştir. Pasteur şemasında ise genotipler, sekans tiplerine göre isimlendirilmiş, yani, ICI, ICII ve ICIII' ün adları, sırasıyla ST1, ST2 ve ST3 olarak değiştirilmiştir. Daha önce Avrupa klonu I/ICI olarak tanımlanan izolatlar, ST1, ST7, ST8, ST19 ve ST 20 olarak tanımlanan 5 farklı sekans tipini içerisine alarak CC1 adı altında, Avrupa klonu II/ICII'ye karşılık gelen izolatlar ST2, ST45, ST47 olarak tanımlanan 3 farklı sekans tipini içerisine alarak CC2 ve nihayet Avrupa klonu III/ICIII'e karşılık gelen izolatlar ise ST3 ve ST14 olarak adlandırılan 2 farklı sekans tipini içerisine alarak CC3 adı altında sınıflandırılmıştır.^{144,147-149} Oxford şeması pastuer şemasına göre ayırım gücü daha yüksek olmasına rağmen rekombinasyon problemi yanı sıra bazı teknik sorunlar nedeniyle tercih edilmezken aynı anda kapsüler tiplendirmeye izin verdiği için hala az sayıdaki araştırmacı tarafından kabul görmektedir. Buna rağmen Zarilli ve arkadaşları Pasteur şemasının *A.baumannii* ve ilgili türlerin popülasyon biyolojisi ve epidemiyolojik özelliklerinin araştırılması için daha uygun olduğunu ve tercih edilen şema olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.¹⁵⁰ Bununla birlikte, *A.baumannii*'nin salgın klonlarının erken teşhisi, özellikle henüz yaygın olmadıkları bölgelerde çok önemlidir. Bu nedenle kolay ve hızlı genotipleme yöntemlerinin oluşturulması çok önemlidir.¹³⁹

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında 2017 Haziran ile 2019 Ocak tarihleri arasında Adana Şehir Hastanesi ve Mersin Üniversitesi Hastanesi' ne başvuran hastalardan izole edilen 160 adet *A.baumannii* suşu incelendi.

Araştırmaya katılan merkezlerde, servis farkı gözetilmeksizin gönderilen örneklerden ve infeksiyon etkeni olarak izole edilen ve oxa-51 pozitif tespit edilen 149 adet karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatu ile birlikte 8 adet tüm ilaçlara duyarlı *A.baumannii* izolatu çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan her iki merkezde de, proje kapsamında daha önceden düzenlenen mikroorganizma bilgi formu her merkezde araştırmaya katılan Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı veya asistanı tarafından dolduruldu.

3.1 İzolatların Tanımlanması

Öncelikle izole edildikleri merkezlerde (Mersin Üniversitesi Hastahanesinde VİTEK-2 (bioMerieux,ABD), Adana Şehir Hastanesinde MALDİ-TOF (Bruker,Germany) otomatize sistemlerle *A.baumannii* olarak tanımlanan izolatlar, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda konvansiyonel yöntemlerle ve BBL Crystal E/NF (Becton Dickinson, Australia) kit kullanılarak, tür düzeyinde tanımlama doğrulandı. Ayrıca, izolatlar tür düzeyinde moleküler tanımlama amacıyla *bla_{OXA-51}* gen varlığı yönünden de incelendi. Tanımlanması doğrulanan izolatlar kanlı gliserollü buyyonda -20 °C'de saklandı.

3.2. Antibiyotik Duyarlılık Testleri

A.baumannii klinik izolatlarının duyarlılıkları Adana Şehir Hastanesinde MicroScan WalkAway (Beckman Coulter, ABD) sistemiyle Mersin Üniversitesi hastanesinde VITEK2 sistemi (bioMerieux,ABD) ile saptanmış olup,antibiyotik duyarlılık testleri CLSI zon çapı ve MIC verileri göz önünde bulundurularak Kirby-Bauer Disk Diffüzyon testiyle doğrulanmıştır.

3.3.DNA ekstraksiyonu

1. Luria Broth (10g pepton, 5 gr yeast extract, 5 gr NaCl, 1000 ml distile su) hazırlanarak 1 ml epandorflara steril şartlarda paylaştırıldı
2. Kanlı agara tek koloni ekim yöntemi ile ekilen bakterilerin 18-24 saatlik inkübasyonu sonunda, bakteri kültüründen tek koloni alındı, LB'a ekildi ve 37°C 18 saat inkübe edildi.
3. 5 dk 13000 rpm de santrifüjlendi. Üstte kalan sıvı atıldı ve pellete 300 µl steril DNase RNase içermeyen su koyulup pipeteaj yapıldı.
4. 10 dk kaynatıldı (95 C). 5-20 dk 13000 rpm de santrifüjlendi ve çökeltiye dokunmadan üstü alındı 200-250 µl kalıp DNA olarak kullanılmak üzere -20 de işlemler başlayana dek saklandı.

3.4.Multiplex PZR

Ekstrakte edilen DNA örnekleri; Beta- laktamaz genleri, efflux pompa genleri, 16S rRNA metilaz geni, AME genleri, kolistin direnç genlerinin varlığı açısından değerlendirilmek üzere tablo 8 deki primerler kullanılarak multiplex PZR ile amplifiye edildi. Primerlerin annealing ısıları ve çoğaltılacak bölgenin baz çifti uzunlukları göz önünde bulundurularak gruplandırılmış ve multiplex PZR grupları belirlenmiştir.

3.4.1.PZR karışımı

Her bir örnek ve PZR reaksiyonu için aşağıdaki tablo 2 deki miktarlarda malzemelerle karışım hazırlandı. Multiplex PZR reaksiyonunda farklı sayıda primer aşağıdaki oranlarda reaksiyon tüpü içine koyulmuş ve her multiplex PZR reaksiyonu için primer miktarı hesaplanarak gerekli miktarlarda su ile 50 mikrolitre hacime tamamlanarak çalışılmıştır.

Tablo 2. Multiplex PZR için kullanılan karışım içeriği

Malzemeler	Stok	Miktar(μ l)
PZR tampon	10X	5
MgCl ₂	25mM	7
dNTP	1.25mM/her birinden	4
Primer F	10 uM	0.5
Primer R	10 uM	0.5
Taq Polimerase	5 U/ μ l	0.3
DNA	100 pmol/ μ l	5
Su		Her reaksiyon için kalan kısım su ile tamamlanır.
Toplam		50 μ l

Hazırlanan PZR karışımlarını içeren tüpler termal döngü cihazında (APPLIED BIOSYSTEMS 2720 Termal Cyler) tablo 3 de verilen amplifikasyon programına göre çalışılmıştır.

Tablo 3. PZR döngüsü için Amplifikasyon programı

Aşama	Sıcaklık ⁰ C	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	94	3 dk	1 siklus
Denatürasyon	94	30 sn	40 siklus
Annealing(bağlanma)	48-68	40 sn	
Extension(uzama)	72	40 sn	
Son uzama	72	10 dk	1 siklus

Sonuçların değerlendirilmesi için 1X TBE içinde %2 agarose jel hazırlandı ve mikrodalga fırında eritildi. 100 ml eriyik içine 5mg/ml etidyum bromid çözeltisinden 5 μ l eklendi kasete taraklar yerleştirildi ve jel donmaya bırakıldı. 2 μ l yükleme tampon çözeltisine 5 μ l amplikon eklenerek her bir kuyucuğa toplam 7 μ l karışım ve ardışık iki kuyucuğa da GeneRuler 50 ve 100bp DNA Ladder plus marker gelecek şekilde jele yükleme yapıldı. Jel 1XTBE içinde multiplex-2, için 110V akım uygulanarak 120dk yürütülürken diğer PZR ürünleri 120V akımla 60 dakika yürütüldü ve sonuçlar UV ışığı altında görüntülendi. Gel logic 1500 imaging system(ayrım gücü: 1708x1280 pixel Kodak Company,NY,USA)kullanılarak DNA bant görüntülerinin fotoğrafı çekildi ve listelendi.

3.5. PFGE

Çalışmaya dahil edilen 157 izolatın tiplendirmesi PFGE yöntemi ile ApaI enzimi kullanılarak Rıza Durmaz ve ark.'nın belirttiği şekilde gerçekleştirildi.

3.5.1. İzolatların hazırlanması

1. Tür düzeyinde tanımlanan izolatların kanlı agar plaklarına tek koloni ekimi yapıldı.
2. 37 °C'de bir gece inkübasyon sonunda kültürlerin saflığı kontrol edildi.
3. Saf kültür olarak elde edilen koloniler plastik öze ile toplanarak, 1 ml hücre süspansiyon tamponu (HST) (100Mm tris HCl, 100Mm EDTA pH 8) içinde süspanse edildi.
4. Bakteri yoğunluğu 4 McFarland olacak şekilde ayarlandı.
5. Hücre süspansiyonu, 2500 rpm'de, 4°C'de, 15 dk santrifüj edildi ve santrifüj sonrası üstteki HST atıldı.
6. Pelletin üzerine tekrar 1 ml soğuk HST eklenerek kısa süreli vorteks yapıldı

3.5.2. İzolatların agaroz gömülmesi

1. HST içerisinde %1.0'lık düşük erime ısıları agaroz hazırlandı. Balon joje içerisinde 9 ml HST ve % 1.0'lık (1.1g) düşük erime ısıları agaroz (BIO-RAD Low melting agar 161-3113EDU) eklendi. Balon jojenin ağız kısmı alüminyum folyo ile kapatıldı ve mikrodalga fırında 10 saniye bekletilip çıkarıldıktan sonra hafifçe karıştırıldı. Agaroz tamamen çözülene dek işlem tekrarlandı.
2. Agaroz çözüldükten sonra balon joje, sıcaklığı 45-50°C'ye ayarlanmış su banyosuna bırakıldı.
3. Ardından içine %10 sodyum dodesil sülfat (SDS) 1ml eklendi ve stok solüsyondan 1,5 ml'lik ependorflara 200 µl dağıtılarak, kuru ısı bloğunda 45-50°C'de kullanıma hazır şekilde bekletildi.
4. HST içerisinde hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 200 µl alınarak, 50°C'de tutulan ve içerisinde 200 µl düşük erime ısıları agaroz-SDS bulunan tüpe eklendi. Birkaç kez pipetaj yapılarak hücrelerin homojen olarak dağılması sağlandı.

5. Karışım bekletilmeden buz kalıbı üzerinde agaroz kalıbına (10mm x 5mm x 1,5mm, Bio Rad Laboratories) aktarıldı.
6. Kalıplar 4 °C’de 20 dakika bekletildi.

3.5.3. Agaroz içerisindeki hücrelerin parçalanması

1. Lizis solüsyonu (50 Mm Tris, 50 Mm EDTA, %1 sarkozil, 20 mg/ml proteinaz K) hazırlandı ve 500 µl steril kapaklı tüplere dağıtıldı.
2. +4°C’deki kalıplar lizis solüsyonu içerisine yerleştirildi.
3. Solüsyonlar 55 °C’de 2 saat süreyle çalkalamalı su banyosunda bekletildi.

3.5.4. Lizis işleminden sonra kalıpların yıkanması

Lizis aşamalarının ardından kalıplar 2 kez ultra-saf su ile ve 3 kez TE tamponu ile 15’er dakika yıkandı. Böylece saflaştırılmış olan DNA kalıpları restriksiyon enzimi (RE) ile kesime hazır hale getirildi ve enzimle kesim işlemine kadar +4 °C’de saklandı.

3.5.5. Agaroz kalıpları içindeki DNA’nın RE ile kesilmesi

1. *A.baumannii* için etkinliği daha önceden araştırılan Apal enzimi kullanıldı.
2. DNA içeren agaroz kalıbı bir lam üzerine alınarak bistüri yardımıyla 1/4 oranında kesildi. Parçalardan biri 200 µl RE tamponu içerisinde 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.
3. Her kalıp 30 ünite ApaI karışımı ile 37 °C’de 4 saat inkübe edilerek kesim işleminin gerçekleşmesi sağlandı.
4. Kesim işleminden sonra kalıplar 200 µl 0.5X TBE tamponu ile yıkanarak elektroforez tankına yüklenmeye hazır hale getirildi.

3.5.6. Elektroforez jelinin hazırlaması ve kalıpların jele yüklenmesi

1. 100 ml 0.5X TBE tamponu içinde %1’lik agaroz (Pulsed-field certified agarose, BioRad Laboratories) hazırlandı.
2. Düz bir zeminde agarozun döküleceği kalıp hazırlandı.
3. RE ile kesilmiş olan agaroz kalıpları tarağın uç kısmına paralel olarak yerleştirildi.

4. Kurutma kağıdı veya kağıt havlu ile agaroz kalıplarının etrafındaki sıvının fazlası alındı.
5. 45-50°C ye kadar soğuyan agar kasetin üzerine döküldü.
6. Oda sıcaklığında 20 dakika katılaşması için bekletildi ve katılaştıktan sonra taraklar çekildi.
7. Agaroz kasetinin çerçeveleri çıkarıldı ve içinde 1900-2000 ml 0,5X TBE tamponu bulunan PFGE tankına yerleştirildi.

3.5.7. Elektroforez

CHEFF-DR II cihazında (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belgium) tablo 4 deki şartlarda elektroforez yapıldı.

Tablo 4. PFGE elektroforez şartları

Başlangıç vuruş süresi	5 saniye
Bitiş vuruş süresi	20 saniye
Vuruş açısı	120 °
Akım	6 V/cm ²
Sıcaklık	14 °C
Elektroforez süresi	19 saat
Akım	135-145

3.5.8. Sonuçların gözlenmesi ve analizi

1. Elektroforez işleminden sonra jel, 5 µg/ml etidyum bromür içeren 400 ml ultra-saf su içinde 20 dakika bekletilerek boyandı.
2. UV ışık altında görüntülendi.
3. Gel logic 1500 görüntüleme sistemi (Kodak Company, NY, USA) kullanılarak DNA bantlarının fotoğrafı çekildi ve fotoğraflar TIFF formatında bilgisayara kaydedildi.
4. Gel compar-2 yazılım sistemi kullanılarak bant profillerinin analizi gerçekleştirildi.

3.6.MLST

MLST için uluslararası bir veritabanı olan <https://pubmlst.org/> adresinin önerileri birebir uygulanmıştır.

3.6.1. İzolatların hazırlanması

PFGE ile tiplendirilen izolatlardan %100 benzer izolatlardan ve tamamen farklı kümelerde olan izolatlardan random seçilerek MLST uygulaması için kullanıldı. Tespit edilen izolatlar kanlı agar plaklarına ekilerek 37 °C de 16-18 saat inkübasyona bırakıldı.

3.6.2. DNA izolasyonu

Çoğaltılmış saf bakteriden bir beyaz öze dolusu alındı ve 200 µl steril DNAase sız su içinde süspanse edilmiştir. 96 °C lik ısı bloğunda 10 dakika bekletildikten sonra 13000 rpm de 5 dakika santrifujlendi. 1.5 ml lik eppendorf tüpleri içine süpernatant alındı ve kalıp DNA olarak kullanıldı.

3.6.3. PZR Amplifikasyonu;

PubMLST veritabanı Pasteur şemasında verilen her bir housekeeping gen için yine aynı veri tabanında belirtilen tablo 5 deki primerler Macrogen firmasına sentezletilmiştir. Her bir primer için tablo 6 daki miktarlarda malzemelerle karışım hazırlandı. Seçilen klinik izolatlar için her bir primer tek tek çalışılmıştır.

Tablo 5. MLST Pasteur şeması primerleri

Primer adı	(5'-3') dizilimi / (3'-5') dizilimi
cpn60:F:cpn60F	ACTGTACTTGCTCAAGC
cpn60:F:cpn60R	TTCAGCGATGATAAGAAGTGG
fusA:F:fusA7	ATCGGTATTTCTGCKCACATYGAT
fusA:R:fusA8	CCAACATACKYTGWACACCTTTGTT
gltA:F:gltAF	AATTTACAGTGGCACATTAGGTCCC
gltA:R:gltAR	GCAGAGATACCAGCAGAGATACACG
pyrG:F:pyrG7	GGTGTTGTTTCATCACTAGGWAAAGG
pyrG:R:pyrG8	ATAAATGGTAAAGAYTCGATRTCACCMA
recA:F:RA1	CCTGAATCTTCYGGTAAAC
recA:R:RA2	GTTTCTGGGCTGCCAAACATTAC
rplB:F:rplB7	GTAGAGCGTATTGAATACGATCCTAACC
rplB:R:rplB8	CACCACCACRTGYGGGTGATC
rpoB:F:Vic4	GGCGAAATGGC(AGT)GA(AG)AACCA
rpoB:R:Vic6	GA(AG)TC(CT)TCGAAGTTGTAACC

Tablo 6. MLST housekeeping gen amplifikasyonu için hazırlanan karışımın içeriği

Malzemeler	Stok	Miktar(μ l)
Su		34
PZR buffer	10X	5
MgCl ₂	25mM	3
dNTP	1.25mM/her birinden	4
Primer F	10 uM	1
Primer R	10 uM	1
Taq Polimerase	5 U/ μ l	0.17
DNA	10 ng/ μ l	2
Toplam		50 μ l

2- Tüm PZR reaksiyonları tablo 7 deki amplifikasyon şartlarında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 7. MLST housekeeping gen amplifikasyonu için koşullar

Aşama	Sıcaklık ⁰ C	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	94	2 dakika	1
Denatürasyon	94	30 saniye	35
Annealing(Bağlanma)	50	30 saniye	
Extension(uzama)	72	30 saniye	
Son uzama	72	5 dakika	1

3- 4 μ l PZR ürünü 3 μ l yükleme tamponuyla karıştırılarak %1 agarose jele yüklendi ve 120V akımla 60 dakika yürütüldü ve UV ışık altında görüntülendi.

3.6.4.DNA Saflaştırma ve Dizileme

PZR ürünleri Exosap/Sephadex purifikasyon kitleri kullanılarak üreticinin talimatına göre saflaştırıldı. Seçilen house-keeping genler ABİ 3130XL cihazıyla üreticinin talimatları doğrultusunda ABİ BigDye hazır kiti kullanılarak dizilendi. Her gen için spesifik primerler tablo da belirtilmiştir. Sekans verilerinin PubMLST veritabanındaki Pastuer şemalarına göre allelik tanımları yapılmış ve gruplandırılmıştır.

Tablo 8. Primerler

PZR set ismi	Primer ismi	(5'-3') dizilimi /(3'-5') dizilimi	Amplikon uzunluğu	Annealing sıcaklığı
MULTİPLEX-1	ant (3)-I F ant (3)-I R	TGATTTGCTGGTTACGGTGAC CGCTATGTTCTCTTGCTTTTG	284	55
	AdeC F AdeC R	ATTCAGGTCGTAGCATT CTTGATAAGTAGAGTAGGGATT	370	55
	O-51-GD2M- F O-51-GD2M- R	GACCGAGTATGTACCTGCTTCGACC GAGGCTGAACAACCCATCCAGTTAACC	497	55
	adeB F adeB R	AAAGACTTCAAAGAGCGG TCACGCATTGCTTCACCC	623	55
	AdeS F AdeS R	ACTATTGTGAATTTAAGCGTTACGC GGGCCTTCATCCTCAATTTT	829	55
MULTİPLEX-2	adeR-F adeR-R	TCTTGTTGGTAGAAGATGACTACGAT CGCTATCATTTCATGCAGTGA	557	52
	aphA1-F aphA1-R	GCGTTGCCAATGATGTTACAG CGAGCATCAAATGAAACTGC	623	55
	AdeA-F AdeA-R	GAAATCCGTCCGCAAGTC ACACGCACATACATACCC	683	55
	aphA6-F aphA6-R	ATGGAATTGCCCAATATTATTC TCAATTCAATTCATCAAGTTTAA	736	55
MULTİPLEX-3	MultiIMP -For MultiIMP-Rev	TTGACACTCCATTTACDG GATYGAGAATTAAGCCACYCT	139	56
	MultiVIM_For MultiVIM_Rev	GATGGTGTTTGGTCGCATA CGAATGCGCAGCACCAG	390	56
	MultiKPC_For MultiKPC_Rev	CATTCAAGGGCTTTCTTGCTGC ACGACGGCATAGTCATTTGC	538	56
MULTİPLEX-4	O-23GDM-F O-23GDM-R	CCTGATCGGATTGGAGAACCAG GATGCCGGCATTCTGACCG	516	52
	O-24GDM-F O-24 GDM-R	GGTCGATAATTTTGGTTAGTTGGCCC CCATTAGCTTGCTCCACCCAACCAG	237	52
	Oxa58-GD3M-F Oxa58-GD3M-R	GTGCTGAGCATAGTATGAGTCGAGc GGTCTACAGCCATTCCCCAGCC	630	52

PZR set ismi	Primer ismi	(5'-3') dizilimi /(3'-5') dizilimi	Amplikon uzunluğu	Annealing sıcaklığı
MULTİPLEX-5	TEM-F TEM-R	CATTTCGGTGTGCGCCCTTATTC CGTTCATCCATAGTTGCCTGAC	800	57
	SHV-F SHV-R	AGCCGCTTGAGCAAATTAAAC ATCCCGCAGATAAATCACCAC	713	57
MULTİPLEX-6	NDM-F NDM-R	CCCGGCCACACCAGTGACA GTAGTGCTCAGTGTGCGCAT	129	55
	SİM-F SİM-R	TTGCGGAAGAAGCCCAGCCAG GCGTCTCCGATTTCCTGTGGC	613	55
MULTİPLEX-7	oxa-143 F oxa-143 R	TGGCACTTTCAGCAGTTCCT TAATCTTGAGGGGGCCAACC	149	52
	<i>bla</i> _{oxa-235} F <i>bla</i> _{oxa-235} R	TTGTTGCCTTACTTAGTTGC CAAAATTTTAAGACGGATCG	768	52
PZR-1	Arm-A F Arm-A R	GGGGTCTTACTATTCTG TTCCCTTCTCCTTTC	503	55
PZR-2	aadB-F aadB-R	ATGGACACAACGCAGGTCGC TTAGGCCGCATATCGCGACC	495	68
PZR-3	aacC1-F aacC1-R	ATGGGCATCATTCGCACATGTAGG TTAGGTGGCGGTACTTGGGTC	421	64
PZR-4	aadA1-F aadA1-R	ATGAGGGAAGCGGTGATCG TTATTGCCGACTACCTTGGTG	624	62
PZR-5	PmrA-F PmrA-R	ATGACAAAAATCTTGATGATTGAAGAT CCATCATAGGCAATCCTAAATCCA	175	57

4-BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2017 Ocak 2019 tarihleri arasında kalan onsekiz aylık süre içerisinde Adana Şehir Hastanesi ve Mersin Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarlarına farklı klinik ve polikliniklerden tanı amacı ile gönderilen 148 hastaya ait örneklerden izole edilen 160 *A.baumannii* suşu arasından *bla*_{OXA-51} pozitif olan 157 suş dahil edilmiştir(Tablo 9, Şekil 2).

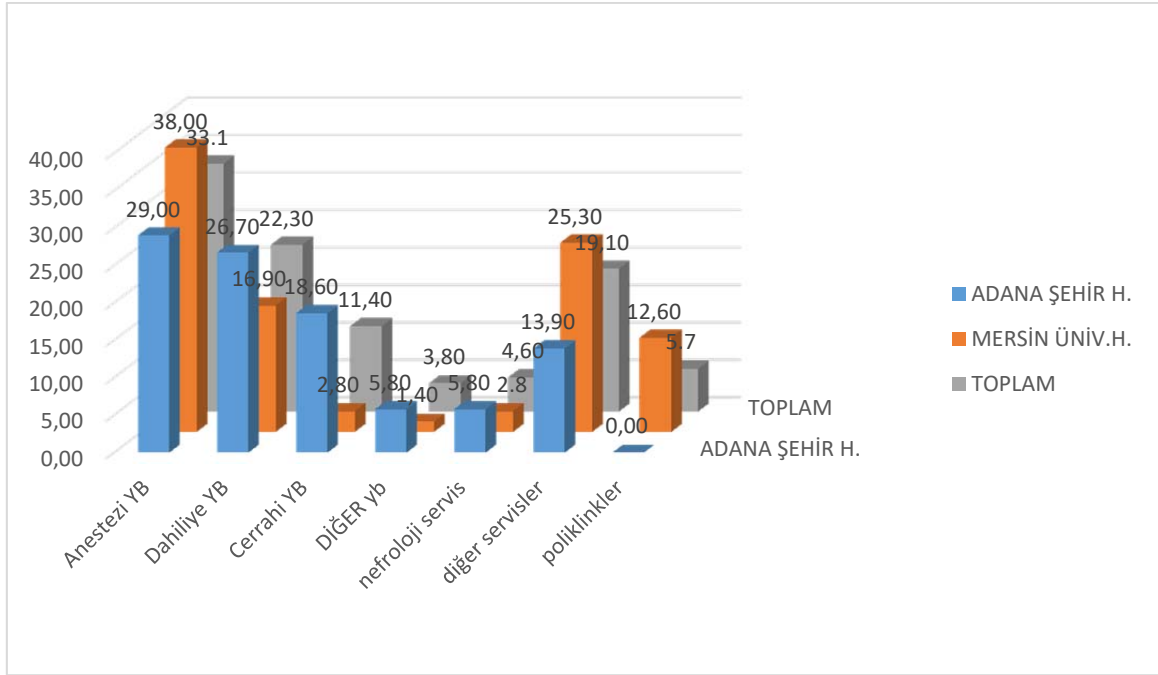
Tablo 9. İzolatların servis dağılımı

Servisler	Adana Şehir H.	Mersin Üniversitesi	TOPLAM
	Sayı/%	H.	
		Sayı/%	
Anestezi YB	25/29.0	27/38.0	52/33.1
Dahiliye YB	23/26.7	12/16.9	35/22.3
Cerrahi YB*	16/18.6	2/2.8	18/11.4
Diğer YB**	5/5.8	1/1.4	6/3.8
Nefroloji Servis	5/5.8	2/2.8	7/4.6
Diğer Servisler***	12/13.9	18/25.3	30/19.1
Poliklinikler	-	9/12.6	9/5.7
TOPLAM	86	71	157

Cerrahi YB:Beyin Cerrahisi ve Genel cerrahi YB

**Diğer YB:Çocuk YB,Koroner YB,Yenidoğan YB,Yanık YB

***Çocuk S.KVC S.,Nefro S,Üroloji S.,Ortopedi S.,İnfeksiyon S.,Göğüs Cerrahisi S.,Organ Nakli S.,Beyin Cerrahisi S.,Göğüs Hst.S.,Nöroloji S.,İmmunoloji S.,KBB S.,Onkoloji S.,Hematoloji S.,FTR S.,Gastroloji S.,İnfeksiyon Hst.S.



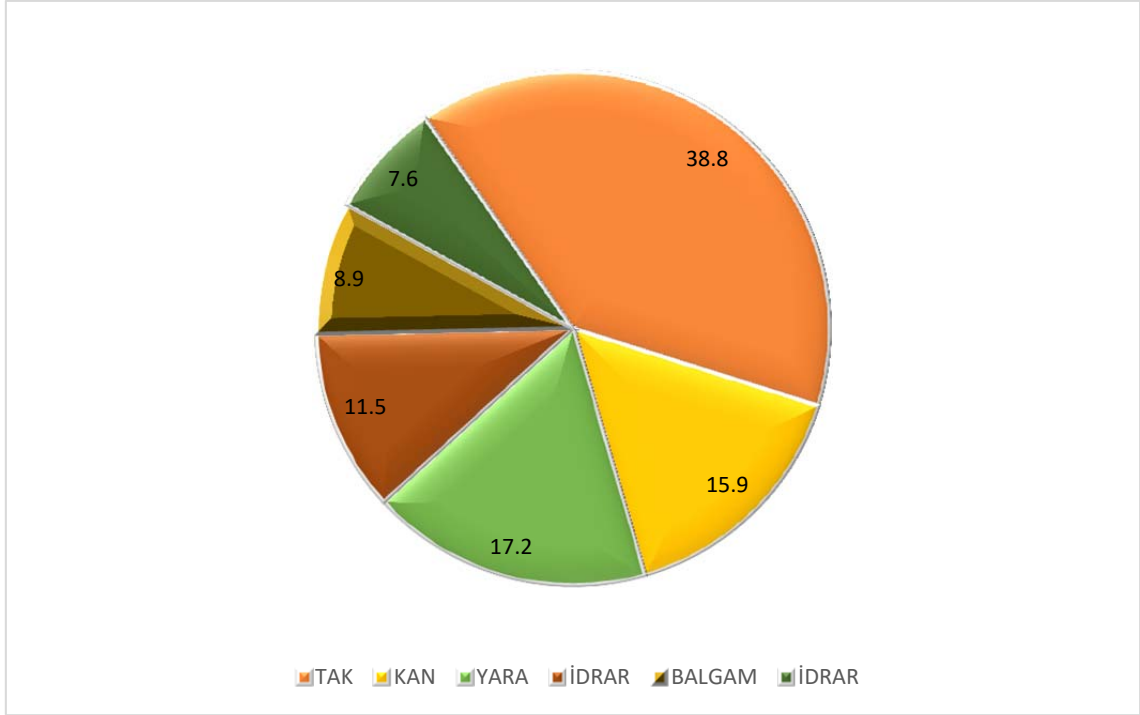
Şekil 2. *A.baumannii* izolatlarının gönderildiği servislerin dağılımı.

A.baumannii izole edilen örneklerin izole edildikleri klinik materyallere göre dağılımına bakıldığında ise, Adana Şehir hastanesi ve Mersin Üniversitesi Hastanesi'nden de en sık izolasyonun sırası ile % 45.3 ve % 30.9 oranları ile TAK'dan gerçekleştiği, balgam örneklerinde izolasyon oranlarının ise yine sırası ile olmak üzere %5.8 ve % 12.7 olduğu görüldü(Tablo 10, şekil 3)

Tablo 10. İzolatların örnek dağılımı

Servisler	Adana Şehir H.	Mersin Üniv.H.	Toplam
	Sayı/%	Sayı/%	Sayı/%
TAK	39/45.3	22/30.9	61/38.8
Kan	13/15.1	12/16.9	25/15.9
Yara	18/20.9	9/12.7	27/17.2
İdrar	6/6.9	12/16.9	18/11.5
Balgam	5/5.8	9/12.7	14/8.9
Diğer	5/5.8	7/9.8	12/7.5
Toplam*	86	71	157

*Safra,Doku,Plevral sıvı,BOS,Abse,KİD,Katater



Şekil 3. *A.baumannii* izolatlarının izole edildiği materyallerin dağılımı(Toplam örnek dağılım %)

A.baumannii klinik izolatlarının duyarlılıkları Adana Şehir Hastanesinde *MicroScan WalkAway* (Beckman Coulter, ABD) sistemi, Mersin Üniversitesi hastanesinde VITEK2 sistemi (bioMerieux, ABD) ile tespit edilmiş olup, Adana Şehir Hastanesi izolatları arasında en yüksek direnç oranının % 100 ile seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve imipenem karşı görülürken, Mersin Üniversitesi Hastanesi izolatları arasında en yüksek direncin % 90.1 oranı ile ciprofloksasin, İmipenem, Levofloxacin, Meropenem ve piperasilin-tazobaktama karşı geliştiği görülmüştür. Kolistin direnci Adana Şehir Hastanesi izolatları arasında %29.1 gibi yüksek bir orana sahipken Mersin Üniversitesi Hastanesi izolatları arasında kolistin direnci görülmemiştir(Tablo 11).

Tablo 11. *A.baumannii* izolatlarının direnç profili.

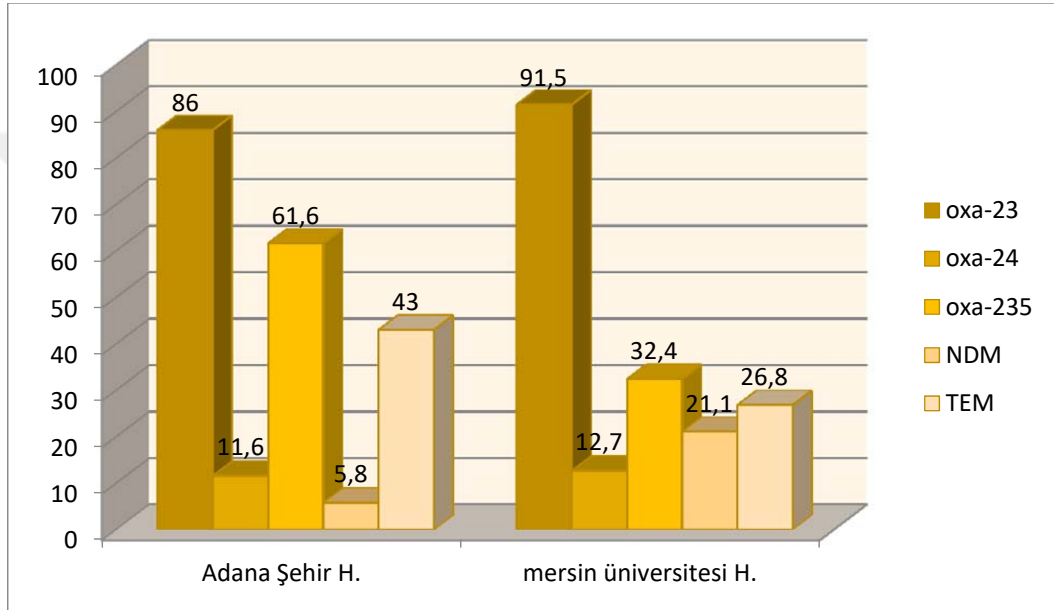
Antibiyotikler	Adana Şehir H.	Mersin Üniv.H.	Toplam
	Sayı/%	Sayı/ %	Sayı/%
Amikasin	80/ 93	62/87.3	142/90.4
Ciprofloksasin	84/97.7	64/90.1	148/94.2
Gentamisin	77/89.5	63/88.7	140/89.1
İmipenem	86/100	64/90.1	140/ 89.1
Levofloksasin	85/98.8	64/90.1	149/94.9
Meropenem	85/98.8	64/90.1	149/94.9
Trim./süfometoksazol	83/96.5	61/85.9	144/91.7
Seftazidim	86/100	63/88.7	149/94.9
Piperasilin/Tazobaktam	86/100	64/90.1	150/95.5
Kolistin	25/29.1	0	25/15.9

A.baumannii izolatlarımızda kaydedilen direncin moleküler mekanizmalarını tespit amacı ile PZR yöntemi kullanarak yaptığımız gen analizinde ilk olarak *bla*_{OXA-51} geni sorgulanmış, bu genin tespit edilemediği 3 izolat çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen suşlarda ise en yüksek oranda karşılaşılan karbepenemaz geninin her iki merkez de de *bla*_{OXA-23} olduğu, bunu *bla*_{OXA-235} ve *bla*_{OXA-24}'ün izlediği, *bla*_{OXA-58} genine sahip suş bulunmadığı görülmüştür (Tablo12). İlginç olarak bütün antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edilen 8 *A.baumannii* suşundan 6'sında PZR ile araştırdığımız direnç genlerinden hiç birisini bulamadık.

Karbepenemazlar dışındaki diğer beta-laktamazların dağılımı yine PZR ile sorguladığımızda, her iki merkezde de en sık tespit edilen ESBL geninin TEM geni olduğunu bunu her iki merkez için de NDM takip ettiğini gördük. Adana Şehir Hastanesinden aldığımız kolistin dirençli izolatlarda TEM sıklığı %61,5 'iken kolistin duyarlı izolatlarda TEM pozitifliği %35 olarak tespit edildi (Tablo 12, Şekil 4).

Tablo 12. Beta-laktamaz gen dağılımı

Genler	Adana Şehir H	Mersin Üniv.H	Toplam
	Sayı/%	Sayı/%	Sayı/%
<i>bla</i> _{OXA-23}	74 /86	65/ 91,5	139/ 88,5
<i>bla</i> _{OXA-24}	10/ 11,6	9/ 12,7	19/ 12,1
<i>bla</i> _{OXA-235}	53/ 61,6	23/ 32,4	76/ 48,4
NDM	5/ 5,8	15/ 21,1	20/ 12,7
TEM	37/43	19/ 26,8	56/ 35,7

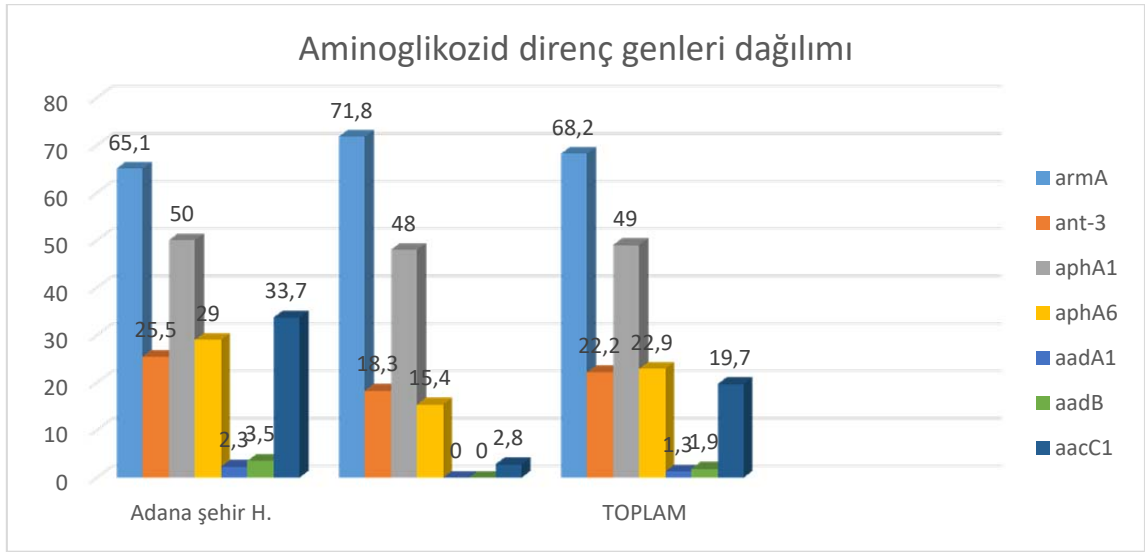
**Şekil 4.** Betalaktamaz Dağılımı

Çalışmada kolistin direnç genlerinden *pmr-A*, Adana Şehir hastanesinden izole edilen örneklerin 80 tanesinde(%93), Mersin Üniversitesi Hastanesinden gelen örneklerin 70 tanesinde (%98,6) tespit edilmiştir.

Diğer taraftan yine farklı multiplex ve uniplex PZR ile izolatlarda AME genlerinden *ant-3*, *aphA-1(aph(3)1)*, *aphA-6(aph(3)6)*, *aadA-1*, *aadB(aad(2)1a)*, *aacC-1(aac(3)1a)* ve *armA* metilaz gen dağılım ve varlığını araştırdığımızda en yüksek oranda *armA* metilaz geninin suşlar arasında görüldüğünü tespit ettik. Bunun yanısıra en sık görülen AME geninin ise *aph(3)1* (%49) olduğu tespit edildi. Adana Şehir Hastanesinden gönderilen örneklerde %2.3 ve % 3.5 oranlarında tespit ettiğimiz ancak Mersin Üniversitesi Hastanesi örneklerinde bulamadığımız *aadA1*, *aad(2)1a* genleri izolatlar arasında en düşük sıklıkta tespit edilen AME genleri olmuştur.(Tablo 13, Şekil 5)

Tablo 13. Aminoglikozid direnç genleri dağılımı

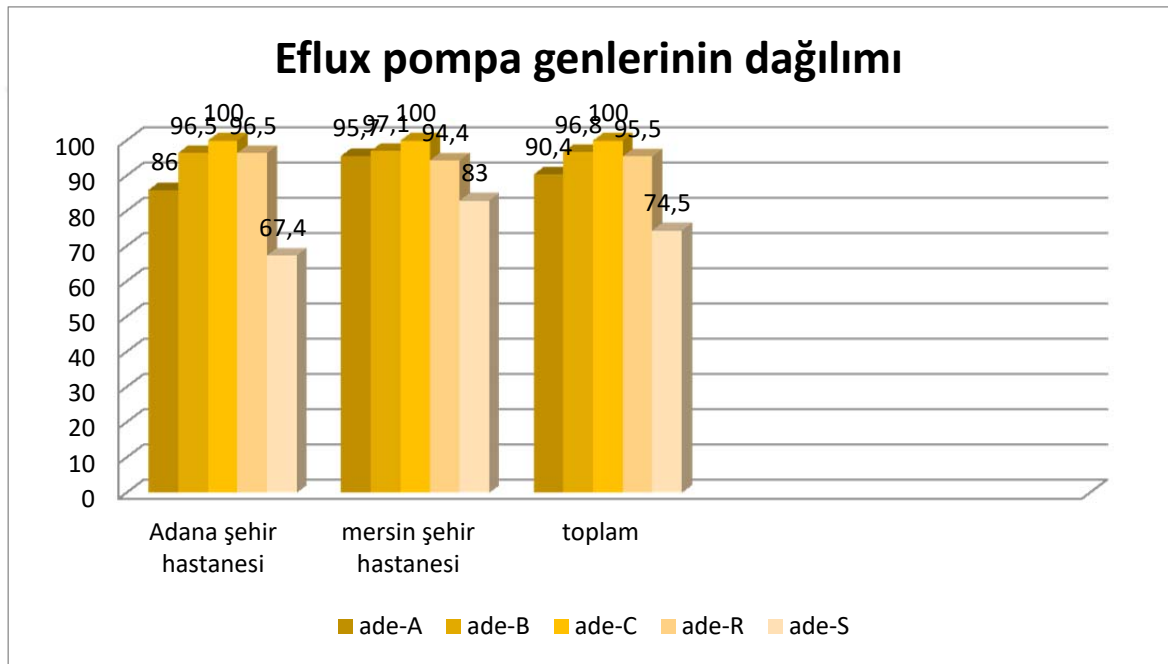
Genler	Adana şehir hastanesi pozitif örnek sayısı	Mersin üniversitesi hastanesi pozitif örnek sayısı	Toplam
<i>armA</i>	56/ 65,1	51 / 71,8	107/ 68,2
<i>ant-3</i>	22/ 25,5	13/18,3	35/ 22,2
<i>aadA1</i>	2/ 2,3	0	2/1,3
<i>aacC1(aac(3)1a</i>	29/ 33,7	2/ 2,8	31/ 19,7
<i>aadB(aad(2)1a</i>	3/ 3,5	0	3/ 1,9
<i>aph-1(aph(3)1</i>	43/ 50	34/48	77/49
<i>aph-6(aph(3)6</i>	25/29	11/ 15,4	36/ 22,9

**Şekil 5.** Aminoglikozid direnç genleri dağılımı

Antibiyotikler, dezenfektanlar ve toksik boya maddelerine karşı direnç de önemli rol oynadıkları bilinen eflux pompa mekanizması ile ilişkili genlerin varlığı, miktarı veya bu genlerde oluşan mutasyonlarda çalışmamızda PZR bazlı yöntemler ile değerlendirilmiştir. Biz bu bağlamda ade-C genini her iki merkezden izole edilen bütün suşlarda mevcut olduğunu gördük. Diğer eflux pompa genlerinden; ade-B %96,8 oranı, ade-R 95,5 oranı, ade-A 90,4 oranı ve ade-S 74,5 oranı ile değişen sıklıklarda tespit edildi (Tablo 14, Şekil 6)

Tablo 14. Eflux pompa genlerinin dağılımı

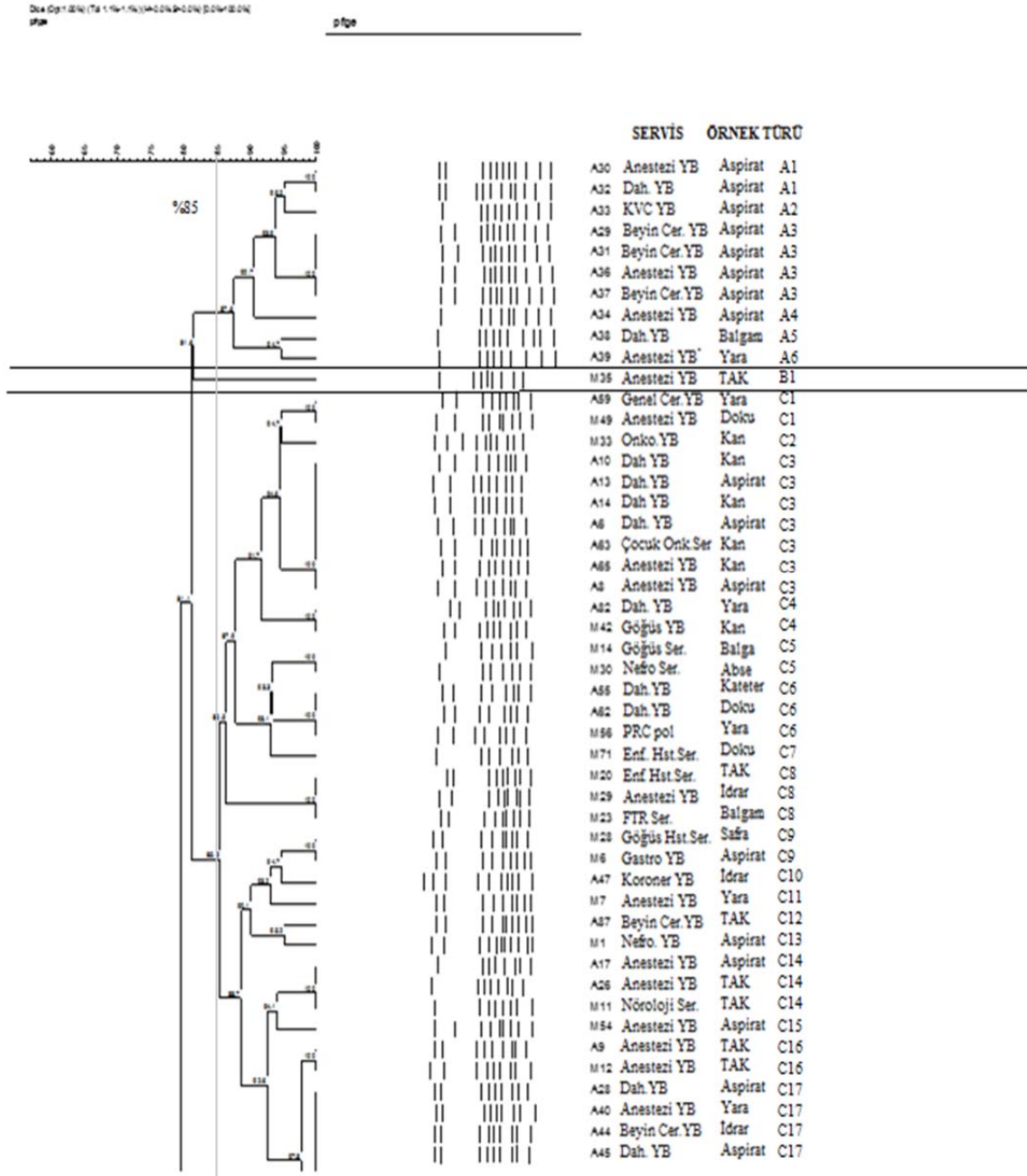
Genler	Adana şehir hastanesi	Mersin üniversitesi hastanesi	toplam
ade-A	74/86	68/ 95,7	142/ 90,4
ade-B	83/ 96,5	69/ 97,1	152/ 96,8
ade-C	86/100	71/100	157/100
ade-R	83/ 96,5	67/ 94,4	150/ 95,5
ade-S	58/ 67,4	59/83	117/ 74,5

**Şekil 6.** Eflux pompa genlerinin dağılımı

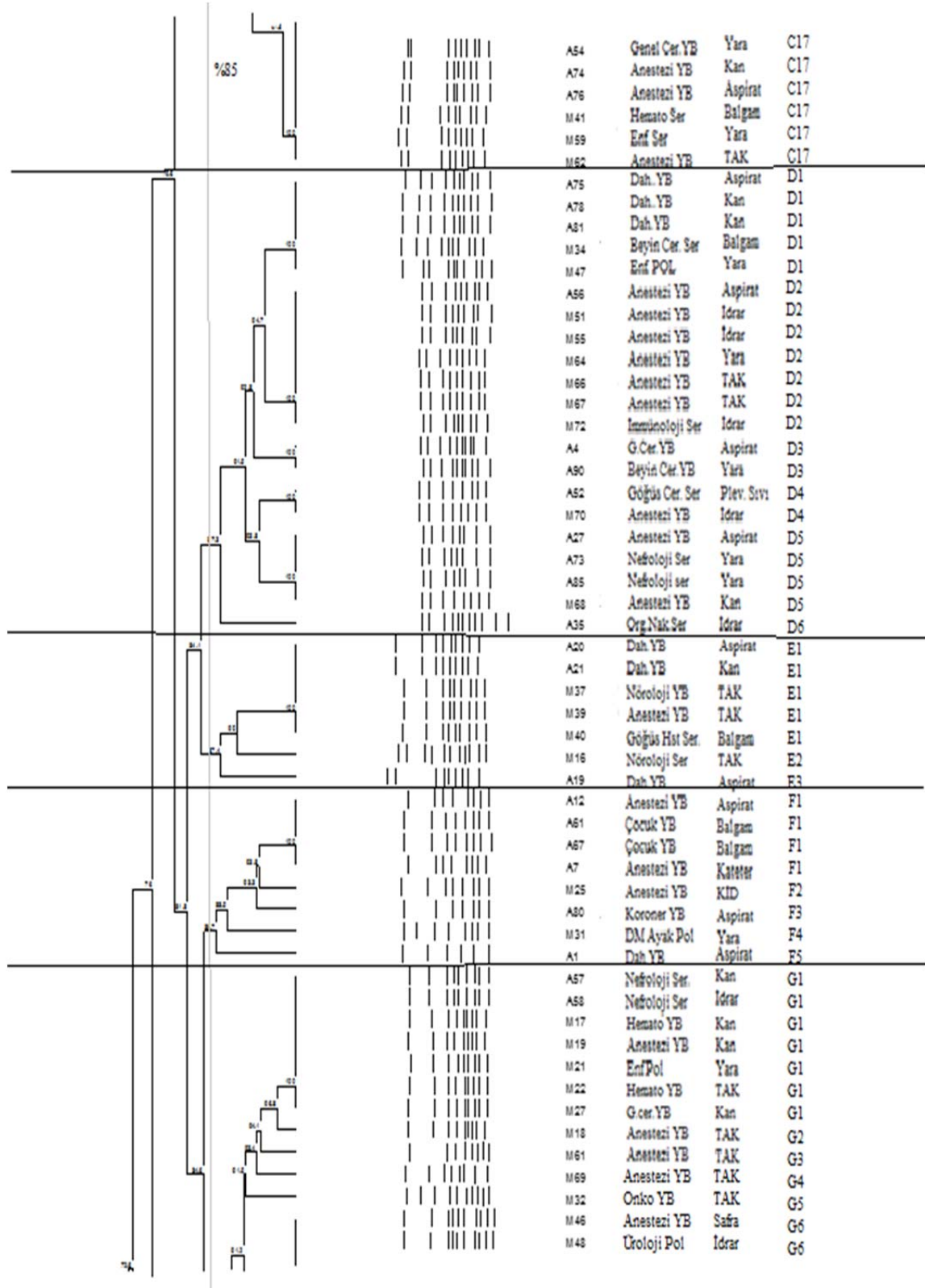
Antibiyotik direnci muhtemel salgın suşlarının tespiti amacı ile *A.baumannii* suşlarını klonal ilişkiler yönünden PFGE ile değerlendirdiğimizde 157 *A.baumannii* izolatının 79 farklı pulstip oluşturduklarını gördük. Pulsotiplerden 29 tanesinin birbiriyle aynı profili gösteren ≥ 2 suş içerdiği belirlendi. Kümelerin genişliğinin 2–10 suş arasında değiştiği ve 14 farklı PFGE grubu olduğu gösterildi. Kümeleşme oranı 56,9 olarak hesaplandı. Pulsotipler arasındaki benzerlik oranı ≥ 85 alındı ve 8 suşun benzersiz/unique olduğu, 149 (%94,9) suşun ise birbirleriyle ilişkili 14 grup içerisinde toplandığı kaydedildi (Şekil 7).

PFGE kümeleri incelendiğinde büyük kümenin, 43 üyeli C kümesi olduğu, bunu sırasıyla 27 ve 21 üyeli G ve D kümelerinin izlediğini gördük. Tüm antibiyotiklere

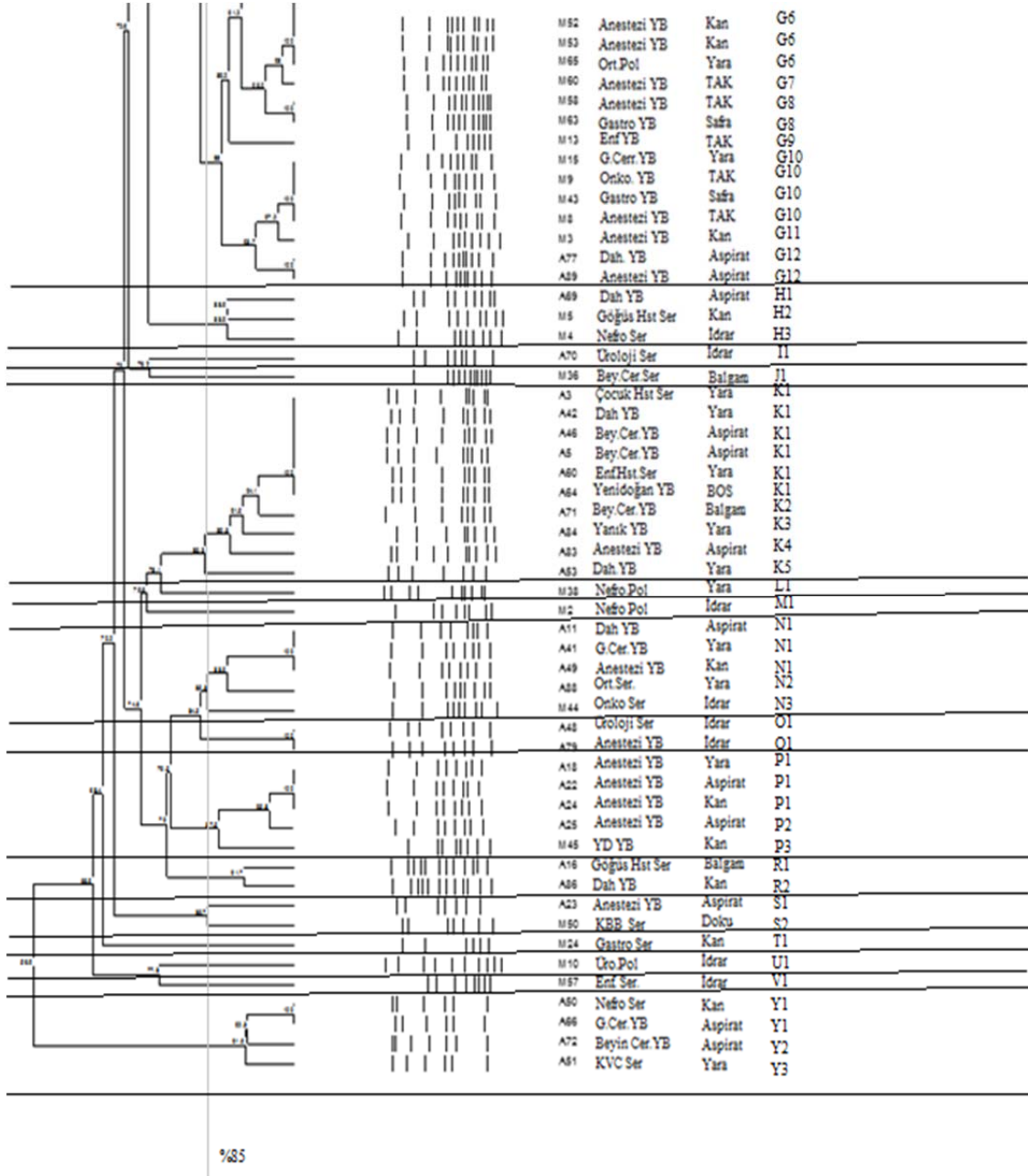
duyarlı 8 izolatın 5 'i unique iken, 3'ü diğer suşlarla klonal ilişkisi bulunan kümelerde yer aldı. Klonal ilişkinin bulunmadığı izolatların tamamının poliklinik hastası olduğu, klonal ilişki bulunan 3 izolatın ise sırasıyla Göğüs hastalıkları servisi, yenidoğan yoğun bakım servisi ve enfeksiyon polikliniğinden geldiği tespit edildi.



Şekil 7. Çalışmada değerlendirilen *A. baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE dendrogramı



Şekil 7(Devamı). Çalışmada değerlendirilen *A.baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE dendogramı.

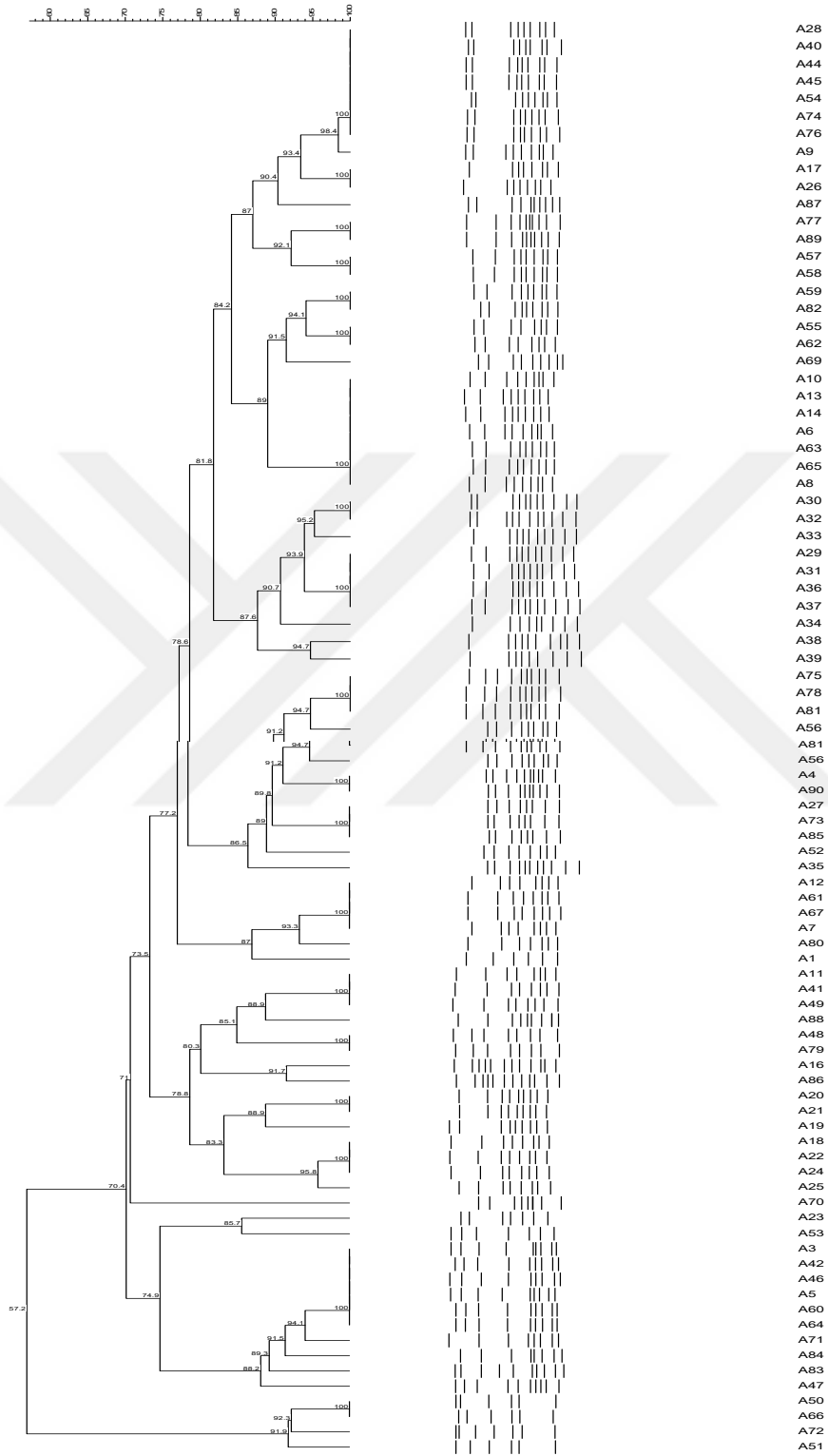


Şekil 7(Devamı). Çalışmada değerlendirilen *A.baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE dendrogramı.

PFGE ile değerlendirilen örneklerin gönderildikleri merkezlere göre klonal ilişki değerlendirilmesini de yaptık. Adana Şehir Hastanesi'nden 2017-2018 yıllarında izole edilen 88 izolattan, *bla*_{OXA-51} pozitifliği bulunan 86 sını PFGE ile tiplendirdik. PFGE dendrogramı şekil 8 'de görülmektedir. Bu verilere göre izolatlar arasında 45 farklı pulsotip tespit edildi. Pulsotiplerden 19 tanesinin birbirleriyle ayırt edilemez, % 100 ilişkili, en az 2 izolat içerdiğini gördük. Kümeleşme oranını % 57,2 olarak hesapladık. Pulsotipler arasındaki benzerlik oranını $\geq$ %85 olarak aldık ve 1 suşun klonal yünden

ilintisiz olduğu, 85 suşun ise birbirleriyle ilişkili 5-7 üyeli 12 küme içerisinde toplandığı kaydettik. (Şekil 8) PFGE kümelerinden en büyüğü 15 üyeliydi. Örneklerin alındığı kliniklerle karşılaştırıldığında, Tüm YBÜ izolatlarının en yüksek dağılımla 30,9 (n=22/71) sının C kümesine dahil olduğunu, servislerden gelen örneklerden izole edilen suşların ise %30.7 sinin D grubunda yer aldığını, ancak hiç birisinin C kümesinde yer almadığını gördük.

Nefroloji kliniğinde yatırılarak takip edilen bir hastanın eş zamanlı olarak alınan kan (A57) ve idrar örneği(A58) izolatlarının % 100 ilişkili olduklarını gördük. Yine çocuk YB kliniğinden 20 gün arayla alınan aynı hastaya ait balgam (A61, A67) örneklerinden izole edilen suşlar, Anestezi YB da yatan bir hastadan aynı anda alınan kateter (A7) ve aspirat (A12) örneklerinden izole edilen suşlar, Dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edilen bir hastadan da aynı anda alınan aspirat (A75) ve her iki koldan eş zamanlı alınan kan örneklerinden izole edilen (A78,A81) suşlar, aynı ünite takip edilen bir başka hastadan da aynı anda alınan aspirat (A20) ve kan (A21) örneğinden izole edilen suşların %100 ilişkili olduğunu gördük. Bunun yanı sıra Anestezi YB da aynı hastadan alındığı tespit edilen iki kan örneğinden üretilen izolatların (A24, A49) tamamen farklı gruplarda yer aldığını, izolat bilgilerine bakıldığında antibiyotik duyarlılık kalıplarında tamamen farklı olduğu ve iki örnek alımı arasında 20 gün olduğu tespit ettik. Bunu reaktivasyondan çok reinfeksiyonu gösteren bir sonuç olarak değerlendirdik. Benzer şekilde Çocuk Hastalıkları servisinde yatan bir hastadan 31.12.2017 tarihinde alınan yara kültüründen izole edilen suş ile aynı hastadan 10.08.2018 tarihinde alınan kan örneğinden izole edilen suş tamamen farklı kümelerde yer alırken, bu iki suşun antibiyotik duyarlılık kalıpları ve MLST ile kümlenmesi de farklı idi. Ağustos ayı içerisinde alınan kan örneği izolatının aynı ay içerisinde alınan yoğun bakım üniteleri izolatlarının yoğun olarak kümelendikleri C3 kümesi içerisinde yer aldığını gördük.

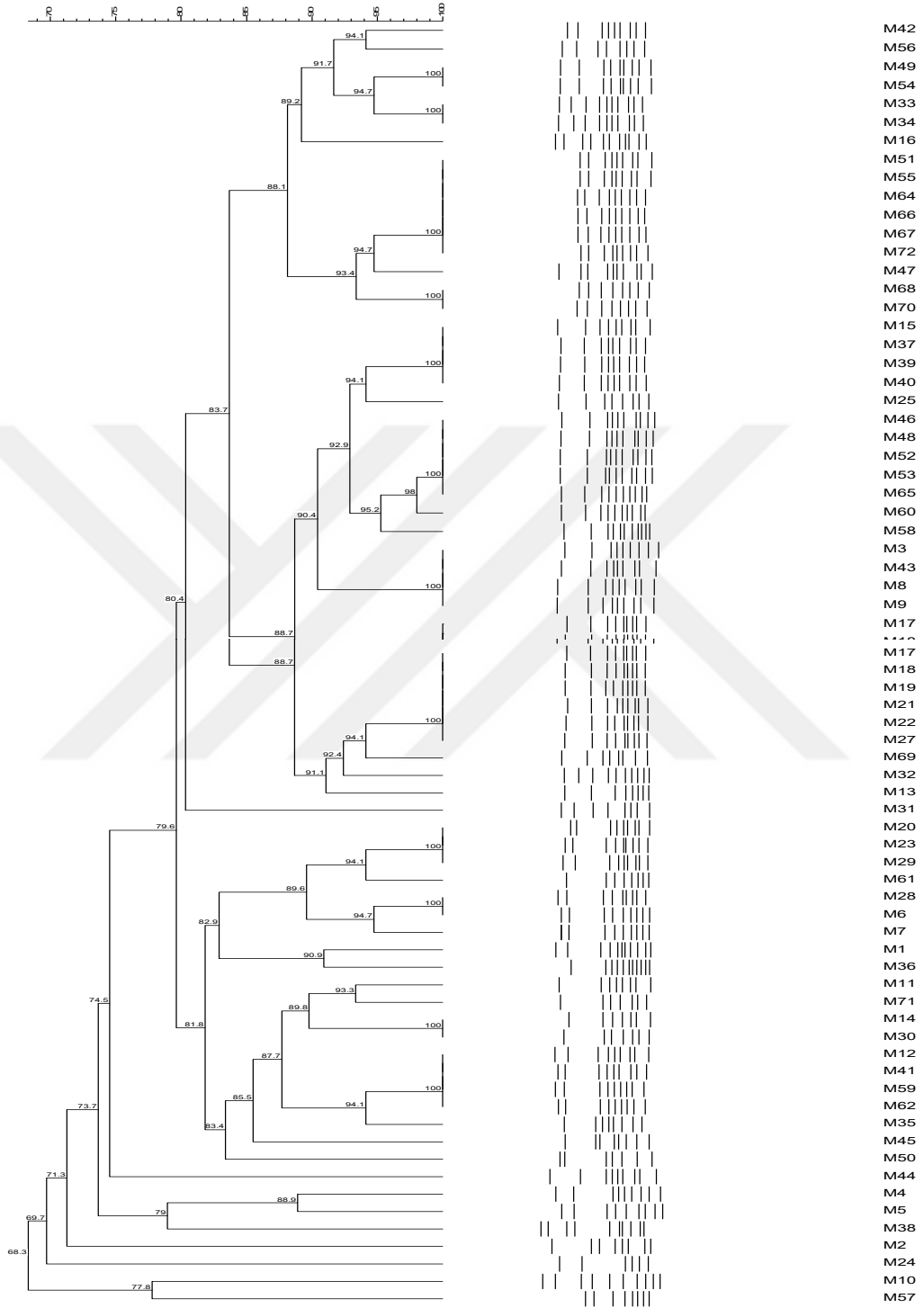


Şekil 8. Çalışmada değerlendirilen Adana Şehir Hastanesi *A. baumannii* izolatlarına ilişkin PFGE dendrogram

Mersin Üniversitesi Hastanesi'nden 2017-2018 yıllarında izole edilen 72 izolatın *bla*_{OXA-51} pozitif bulunan 71'inin klonal ilişkileri yönünden PFGE ile değerlendirdik. PFGE dendrogram sonucunu şekil 9'da gösterdik. Bu verilere göre izolatlar arasında 40 farklı pulsotip tespit edildi. Pulsotiplerden 12 tanesinin birbirleriyle ayırt edilemez, yani % 100 ilişkili, profil gösteren en az 2 suşa sahip olduğunu gördük. Benzer şekilde Pulsotipler arasındaki benzerlik oranı $\geq$ %85 olarak aldığımızda 8 suşun klonal yönden ilintisiz olduğunu, 63 suşun ise İzolatların üye sayılarının 2–6 suş arasında değişen birbirleriyle ilişkili 6 büyük küme içerisinde toplandığı kaydettik (Şekil 9).

PFGE kümelerini incelediğimizde en geniş kümenin 25 suştan oluştuğu gördük. Örneklerin alındığı kliniklerle kümeleşmenin korelasyonunda YBÜ izolatlarının % 52.5'inin (n=21/40) G kümesinde yer aldıklarını, kliniklerden gelen örnek izolatlarının ise %50 sinin C kümesine dahil olduğu tespit ettik. Polikliniklerden alınan örneklerden izole edilen suşların çoğunlukla klonal ilişkisinin olmadıklarını ve farklı kümelere dağıldıklarını gördük.

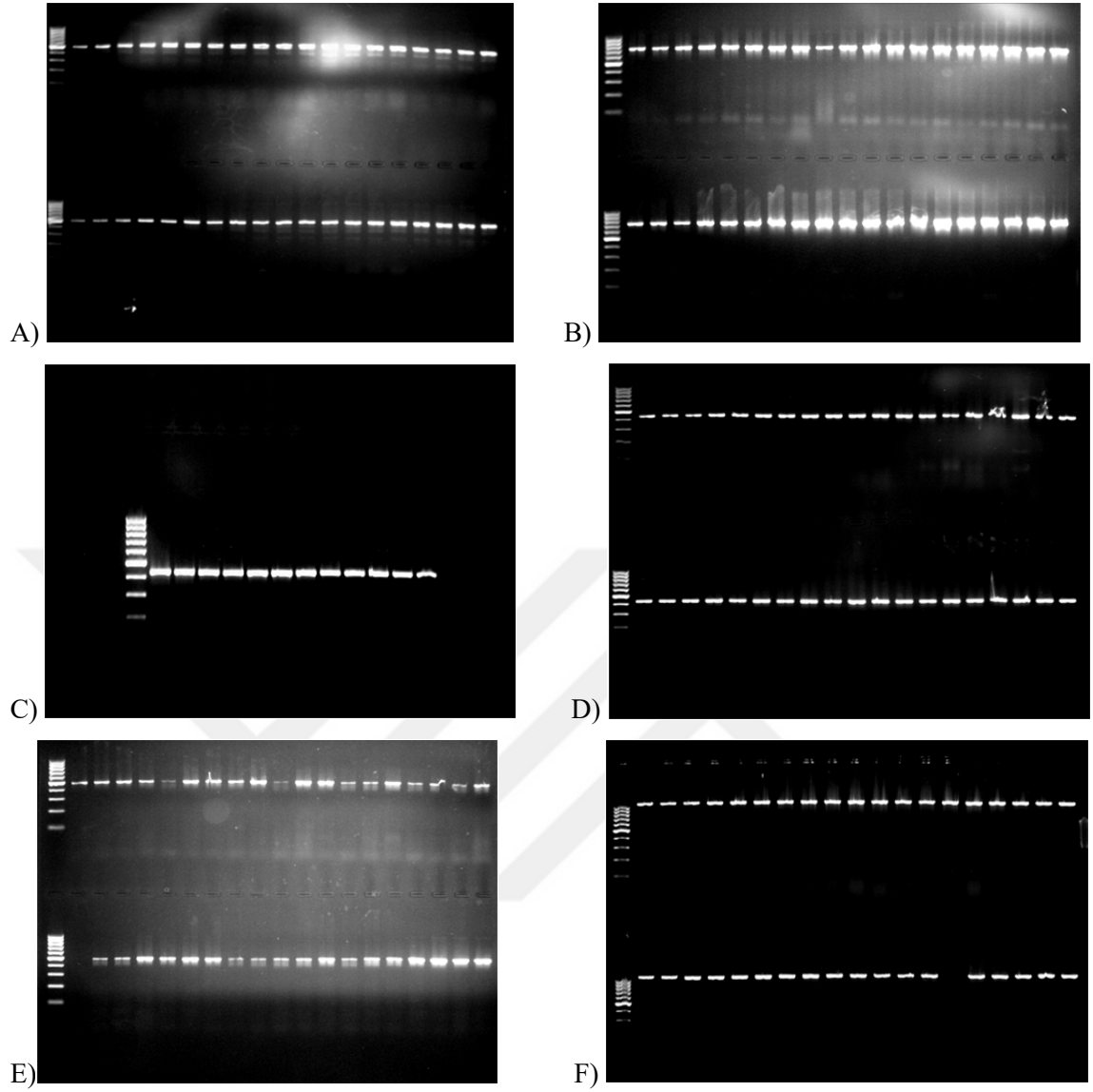
YBÜ sinde takip edilen bir hastanın safra örneği izolatı (M46) ile aynı hastadan alınan kan örneği izolatının (M52) birbirleri ile % 100 ilişkili olduklarını gördük. Benzer şekilde farklı iki serviste bir ay arayla yatırılarak takip edilen bir hastanın idrar örneğinden üretilen izolatlarının (M55, M72) da birbirleriyle %100 benzerlik gösteren ilişkili suşlar olduklarını gördük. Diğer taraftan nöroloji kliniğinde takip edilen bir hastanın bir ay ara ile alınan trakeal aspirat örnekleri izolatlarının, farklı antibiyotik duyarlılık profillerine sahip oldukları, tamamen ilişkisiz PFGE kümelerinde yer aldıkları, ikinci örnek izolatının daha fazla direnç genine sahip olup, en büyük PFGE kümesi içerisinde yer aldığını gördük.



Çalışmaya dahil edilen 157 *A. baumannii* izolatının, PFGE ile % 100 benzerlik oranı gösteren ilişki suşlardan 28'i ile farklı kümelerden rastgele seçtiğimiz 13 izolatı, pubMLST sayfasında verilen 7 housekeeping gen polimorfizmi yönünden araştırdık. Suşlardan izole edilen DNA örneklerinde hedef genlerin tespiti için önce PZR yaptık. PZR sonuçları şekil 10 da gösterildi. PZR sonucunda ampliconların tamamına her bir gen için dizi analizi yaptık.

İzolatlardan 3 tanesi dışındaki tamamının ST-2 klonuna ait olduklarını tespit ettik. Farklı olan 3 izolattan 2 sinin ST-718, birisinin ise ST-158 klonuna ait olduğunu tespit ettik. İzolatlara ait 7 house keeping gen alleli ve ST'leri tablo 15 de gösterilmiştir.

Aynı hastadan alınan örnekler içinde aynı PFGE pulsotiplerinde kümelenmiş olan izolatların ST si de aynı çıkarken, aynı hastadan farklı zamanlarda alınan trakeal aspirat örneğinden elde edilen izolatların farklı PFGE pulsotipinde ve farklı ST olduklarını gördük. ST158 klonuna ait çıkan tek izolat (M16) nöroloji servisinde yatan bir hastadan alınan TAK örneğinden izole edilmişti ve aminoglikozidlere, seftazidime duyarlı, imipenem ve meropeneme dirençli bulunmuştu. Aynı hastadan 1 ay sonra yeniden alınan TAK örneğinden izole edilen *A.baumannii* izolatının (M11) aminoglikozidlere, seftazidime, ve karbapenemlere dirençli ve ST2 klonuna ait olduğunu gördük. Yani bu bulgu hastada bir ay ara ile enfeksiyon sorumlusu olan izolatın bir reaktivasyona değil re enfeksiyona işaret ettiğini düşündük. Bu yöntemin ayırım gücü kadar süreveyansın önemini gösteren ciddi bir delildir.



Şekil 10. *cpn60* geni PZR sonuçları B. *fusA* geni(üstte) *GltA* geni(altta) PZR sonuçları C. *pyrG* geni PZR sonuçları D. *recA* geni PZR sonuçları E. *rplB* geni PZR sonuçları F. *rpoB* geni PZR sonuçları

Tablo 15. Her bir suşa ait gen allelleri, sekans tipleri, PFGE grupları

Örnek no	<i>cpn60</i>	<i>fusA</i>	<i>gltA</i>	<i>pyrG</i>	<i>recA</i>	<i>rplB</i>	<i>rpoB</i>	ST	PFGE
A3	1	2	1	1	5	1	30	718	A4
A5	1	2	1	1	5	1	30	718	A4
A6	2	2	2	2	2	2	2	2	K5
A10	2	2	2	2	2	2	2	2	K4
A14	2	2	2	2	2	2	2	2	K5
A18	2	2	2	2	2	2	2	2	O1
A20	2	2	2	2	2	2	2	2	J2
A21	2	2	2	2	2	2	2	2	J2
A22	2	2	2	2	2	2	2	2	O1
A24	2	2	2	2	2	2	2	2	O1
A25	2	2	2	2	2	2	2	2	O2
A33	2	2	2	2	2	2	2	2	H3
A34	2	2	2	2	2	2	2	2	H5
A44	2	2	2	2	2	2	2	2	K16
A49	2	2	2	2	2	2	2	2	M1
A57	2	2	2	2	2	2	2	2	J12
A58	2	2	2	2	2	2	2	2	J12
A65	2	2	2	2	2	2	2	2	K4
A73	2	2	2	2	2	2	2	2	J7
A75	2	2	2	2	2	2	2	2	J8
A78	2	2	2	2	2	2	2	2	J8
A81	2	2	2	2	2	2	2	2	J8
A88	2	2	2	2	2	2	2	2	M5
M8	2	2	2	2	2	2	2	2	J21
M11	2	2	2	2	2	2	2	2	K17
M15	2	2	2	2	2	2	2	2	J16
M16	41	42	13	1	5	4	14	158	J3
M17	2	2	2	2	2	2	2	2	J11
M18	2	2	2	2	2	2	2	2	J11
M30	2	2	2	2	2	2	2	2	J24
M37	2	2	2	2	2	2	2	2	J16
M40	2	2	2	2	2	2	2	2	J16
M52	2	2	2	2	2	2	2	2	J18
M54	2	2	2	2	2	2	2	2	J10
M55	2	2	2	2	2	2	2	2	J4
M60	2	2	2	2	2	2	2	2	J20
M66	2	2	2	2	2	2	2	2	J4
M68	2	2	2	2	2	2	2	2	J6
M70	2	2	2	2	2	2	2	2	J6
M71	2	2	2	2	2	2	2	2	J24
M72	2	2	2	2	2	2	2	2	J4

Tablo 16. 2 merkezden toplanan örneklere ait bilgiler ve her örnek için elde edilen veriler. Antibiyotik direnç verileri hastanelerin kendi sistemleriyle elde edilmiş verilerdir.

ÖRNEK NO	PFGE	ÖRNEK TARİHİ	CİNSİYET	YAŞ	SERVİS	ÖRNEK TÜRÜ	CAZ	CIP	STX	GEN	MEM	AK	IMP	COL	Direnç Genleri	OXA 51
A1	A1	27.12.2017	E	41	DAH.YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, oxa235, TEM, arm-A, aph-A1, ant-3	+
A2		10.11.2017	E	5	Ç.HEMA.YB	KAN	H	H	H	H	H	H	H	>4		-
A3	K1	31.12.2017	E	6	ÇOÇUK HAST.	YARA	R	R	R	H	R	R	R	4=	oxa23, aphA6	+
A4	D3	21.12.2017	E	78	CERRAH.YB	ASPIRAT	R	R	H	R	R	R	R	4=	oxa23,ant-3,	+
A5	K1	17.01.2017	K	51	BEY.CER. YB	ASPIRAT	R	R	R	H	R	R	R	4=	oxa23, oxa235, armA,aphA6,	+
A6	C3	02.02.2018	E	75	DAH.YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, TEM,aphA1, ant3	+
A7	F1	01.02.2018	K	63	ANESTEZİ YB	KATATER	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, oxa235, TEM,aphA1, aphA6, ant3	+
A8	C3	04.02.2018	K	90	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, ant3	+
A9	C16	05.02.2018	E	69	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, aphA6,	+
A10	C3	03.02.2018	E	58	DAH. YB	KAN(SAĞ)	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1,	+
A11	N1	07.02.2018	K	69	DAH. YB	ASPIRAT	H	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23,oxa235, ant3, aacC1	+
A12	F1	04.02.2018	K	55	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23,oxa235, TEM, armA, ant3,	+
A13	C3	10.02.2018	E	69	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23, oxa235, TEM, armA,aphA1, ant3, aacC1	+
A14	C3	11.02.2018	E	60	DAH YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23,oxa24, oxa235, TEM, armA, aphA1, ant3,	+
A15		20.02.2018	K	2	ÇOCUK YB	ASPIRAT	H	H	OH	R	H	R	H	>4		-
A16	R1	21.02.2018	K	62	GÖĞ.HST.SER.	BALGAM	R	R	R	R	R	H	R	>4	oxa23, oxa235, TEM, ant3, aacC1	+
A17	C14	23.03.2018	E	77	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<4	oxa23, oxa235, TEM, aphA1, aphA6, ant3,	+
A18	P1	27.02.2018	K	66	ANESTEZİ YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23,oxa24, oxa235, TEM, aphA6, ant3, aacC1	+
A19	E3	09.03.2018	E	67	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23,oxa24, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A20	E1	05.04.2018	K	76	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23, oxa235, TEM,armA, aphA1	+
A21	E1	05.04.2018	K	76	DAH YB	KAN SOL	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23,oxa235, TEM,armA, aphA1, ant3,	+
A22	P1	09.04.2018	K	77	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23, oxa235, aphA6, aacC1	+
A23	S1	27.04.2918	E	62	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	H	R	4=	oxa23, oxa235, aphA1	+
A24	P1	23.04.2018	E	49	ANESTEZİ YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	H	R	>4	oxa23,oxa235, armA, aacC1	+
A25	P2	24.04.2018	K	89	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	>4	oxa23,armA,aphA6, aacC1	+
A26	C14	30.05.2018	K	49	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, armA, aphA1, aphA6,	+
A27	D5	30.05.2018	E	54	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA,	+
A28	C17	29.05.2018	K	73	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA	+
A29	A3	30.05.2018	K	52	BEY.CERR YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, TEM, armA, aphA1	+
A30	A1	30.05.2018	E	76	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, TEM, arma	+
A31	A3	30.05.2018	E	22	BEY.CERR YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, aphA6,	+
A32	A1	31.05.2018	E	65	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, TEM, armA, aphA1	+
A33	A2	01.06.2018	E	73	KVC YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, aphA1, aphA6,	+
A34	A4	01.06.2018	E	85	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA, aphA1, aphA6,	+
A35	D6	01.06.2018	E	41	ORG.NAK.SER	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA,	+
A36	A3	04.06.2018	K	64	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA, aphA1	+
A37	A3	04.06.2018	E	75	BEY.CERR YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, oxa235, armA, aphA1	+
A38	A5	04.06.2018	E	62	DAH YB	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, armA,	+

A39	A6	04.06.2018	E	70	ANESTEZİ YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	armA, aphA6,	+
A40	C17	22.06.2018	E	51	ANESTEZİ YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa235, TEM, armA, aphA6,	+
A41	N1	21.06.2018	K	94	G.CERR YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	1.5=	Oxa23, oxa235, armA, aphA6, aacC1	+
A42	K1	19.06.2018	K	73	DAH YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	2=	Oxa23, aphA6, aadB	+
A44	C17	19.06.2018	E	2	BEY.CERR YB	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	2=	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1,	+
A45	C17	18.06.2018	K	72	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A46	K1	28.06.2018	E	70	BEY. CER.YB	ASPIRAT	R	R	R	H	R	R	R	<2	oxa23, armA, aphA6,	+
A47	C10	27.06.2018	K	95	KORONER YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1, ant3, aacC1	+
A48	O1	28.06.2018	E	54	ÜROLOJİ	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	aphA1, ant3,	+
A49	N1	04.07.2018	E	49	ANESTEZİ YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	4=	oxa23, aphA6,	+
A50	Y1	30.06.2018	E	54	NEFROLOJİ	KATETER	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa24,	+
A51	Y3	01.07.2018	E	47	KVC SERVİS	YARA	R	R	H	H	R	H	R	<2	oxa24,	+
A52	D4	12.07.2018	E	59	GÖĞ.CER.SER	PLEV. SIVI	R	R	H	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA, aphA6,	+
A53	K5	13.07.2018	E	47	DAH SERV	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aacC1, aadB	+
A54	C17	13.07.2018	K	69	GEN. CER.YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, aacC1	+
A55	C6	22.07.2018	K	81	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, aphA1, aacC1	+
A56	D2	23.07.2018	K	77	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, armA, aacC1	+
A57	G1	23.07.2018	E	59	NEFROLOJİ	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, aacC1	+
A58	G1	23.07.2018	E	59	NEFROLOJİ	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A59	C1	23.07.2018	E	49	GEN.CER.YB	YARA	R	R	R	R	H	H	R	<2	oxa23, TEM, aphA1	+
A60	K1	24.07.2018	E	41	ENF. HST.SER	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aacC1, aadB	+
A61	F1	24.07.2018	K	1	ÇOCUK YB	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<=2	oxa23, oxa235, armA, aphA1, ant3, aacC1	+
A62	C6	24.07.2018	E	22	DAH YB	KATETER	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA, aphA1, ant3, aadA1, aacC1	+
A63	C3	10.08.2018	E	6	ÇOC.ONK.SER	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1, aacC1	+
A64	K1	11.08.2018	K	1	YEN.DOĞ. YB	BOS	R	R	R	H	R	R	R	<2	oxa23, ant3, aacC1	+
A65	C3	14.08.2018	E	57	ANESTEZİ YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, armA, aphA1, aacC1	+
A66	M57	14.08.2018	K	82	GEN. CER.YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa24, oxa235, armA, aacC1	+
A67	F1	13.08.2018	K	1	ÇOCUK YB	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA, aphA1, ant3, aadA1, aacC1	+
A69	H1	13.08.2018	E	88	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, armA, aphA1, aacC1	+
A70	I1	10.08.2018	E	65	ÜROLOJİ	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, aphA1, aacC1	+
A71	K2	10.08.2018	K	57	BEY. CERR YB	BALGAM	R	R	R	H	R	R	R	<2	aphA6, aacC1	+
A72	Y2	10.08.2018	E	63	BEY .CERR YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa24, armA, ant3,, aacC1	+
A73	D5	30.11.2018	E	69	NEFROLOJİ	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A74	C17	27.11.2018	E	75	ANESTEZİ YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A75	D1	29.11.2018	E	63	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, oxa235, TEM, armA, aphA1	+
A76	C17	28.11.2018	E	79	ANESTEZİ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, oxa235, armA,	+
A77	G12	28.11.2018	E	78	DAH YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA,	+
A78	D1	29.11.2018	E	63	DAH YB	KAN SOL	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA,	+
A79	O1	26.11.2018	K	77	ANESTEZİ YB	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA, aphA1, ant3, aacC1	+
A80	F3	30.11.2018	E	55	KORONER YB	ASPIRAT	R	H	R	H	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, aphA6,	+
A81	D1	29.11.2018	E	63	DAH YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, armA, aphA6,	+

A82	C4	07.12.2018	K	21	DAH YB	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
A83	K4	05.12.2018	E	82	ANESTEZÍ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+
A84	K3	06.12.2018	E	34	YANIK YB	YARA	R	R	R	H	R	R	R	<2	oxa23	+
A85	D5	05.12.2018	E	57	NEFROLOJÍ	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
A86	R2	06.12.2018	E	73	DAH YB	KAN SAĞ	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, aphA6, ant3, aacC1	+
A87	C12	07.12.2018	E	78	BEY. CERR YB	YARA	R	R	R	H	R	H	R	<2	oxa23	+
A88	N2	06.12.2018	K	57	ORTO. SERVÍS	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	aphA6, aacC1	+
A89	G12	06.12.2018	E	60	ANESTEZÍ YB	ASPIRAT	R	R	R	R	R	R	R	<2	Oxa23, <i>armA</i> ,	+
A90	D3	11.01.2019	K	49	BEY.CER.YB	YARA	R	R	H	R	R	R	R	<2	Oxa23, aphA6	+
M1	C13	04.09.2017	E	81	NEFRO.YB	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, <i>armA</i> ,	+
M2	M1	17.07.2017	E	68	NEFRO POL	İDRAR	H	H	H	H	H	H	H	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+
M3	G11	13.06.2017	E	50	ONKO.YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, aphA1	+
M4	H3	15.06.2017	K	39	NEFRO SER.	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M5	H2	13.06.2017	K	83	GÖĞ.HST.SER.	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , aphA6	+
M6	C9	24.06.2017	E	81	GASTO YB	SAFRA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> ,	+
M7	C11	24.09.2017	E	89	YBU	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, <i>armA</i> , aphA1	+
M8	G10	10.09.2017	E	82	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M9	G10	12.07.2017	K	57	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1	+
M10	U1	06.07.2017	K	43	URO. POL	İDRAR	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M11	C14	20.07.2017	E	81	NÖR.SERV.	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M12	C16	25.06.2017	K	24	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23	+
M13	G9	11.07.2017	E	65	ENF YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M14	C5	07.07.2017	E	69	GÖĞ.SERV.	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA6	+
M15	G10	06.07.2017	E	85	G.CERR.YBU	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M16	E2	20.06.2017	E	81	NÖRO. SER.	TAK	H	R	H	H	R	H	R	<2	oxa23, oxa235,	+
M17	G1	21.07.2017	E	39	HEMATO YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M18	G2	17.09.2017	E	79	YB	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M19	G1	16.07.2017	E	53	YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , aphA1	+
M20	C8	06.07.2017	K	80	ENF.SER	DOKU	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M21	G1	10.07.2017	E	62	ENF POL	YARA	H	H	H	H	H	H	H	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1, aphA6	+
M22	G1	10.07.2017	E	77	HEMATO YB	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1	+
M23	C8	23.06.2017	K	89	FTR SER	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA6	+
M24	T1	30.06.2017	E	68	GASTR.SER.	KAN	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M25	F2	02.07.2017	E	47	YBU	KİD	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, <i>armA</i> , aphA1	+
M26		02.07.2017	E	49	YBU	TAK	R	R	H	R	R	R	R	<2		-
M27	G1	15.09.2017	E	61	GEN. CER YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M28	C9	14.06.2017	E	76	GÖĞ. HST SER	BALGAM	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M29	C9	24.09.2017	E	27	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M30	C5	05.07.2017	K	50	NEFRO SER	ABSE	R	R	H	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M31	F4	18.09.2017	K	77	DM AY. POL	YARA	R	R	R	R	H	R	R	<2	oxa23	+
M32	G5	07.09.2017	K	84	ONKO YB	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1	+
M33	C2	13.06.2017	E	50	ONKO YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1	+
M34	D1	02.07.2017	E	32	BEY. CER SER	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, aphA1	+
M35	B1	09.07.2017	E	19	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+

M36	J1	14.06.2017	E	54	BEY. CER SER	BALGAM	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M37	E1	03.07.2017	K	56	NÖRO YB	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M38	L1	11.07.2017	E	45	NEFRO POL	YARA	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M39	E1	25.06.2017	K	37	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M40	E1	14.06.2017	E	75	GÖĞ. HST SER	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M41	C17	07.09.2017	E	73	HEMATO SER	BALGAM	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM,	+
M42	C4	06.09.2017	E	70	GÖĞÜS YB	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M43	G10	17.07.2017	K	80	GASTRO YB	SAFRA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, TEM, aphA1	+
M44	N3	16.09.2017	E	72	ONKO SER	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, aphA6, aacC1	+
M45	P3	17.07.2017	K	1AY	YD YB	KAN	H	H	H	H	H	H	H	<2		+
M46	G6	4.10.2018	K	66	YBU	SAFRA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> ,	+
M47	D1	29.8.2018	K	74	ENF POL	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M48	G6	1.10.2018	E	69	ÜROLOJİ POL	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1	+
M49	C1	31.08.2018	E	10	YBU	DOKU	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, aphA6, aacC1	+
M50	S2	1.10.2018	K	61	KBB SER	DOKU	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1 aphA6	+
M51	D2	12.10.2018	K	49	YBU	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> ,	+
M52	G6	4.10.2018	K	66	YBU	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> ,	+
M53	G6	2.10.2018	E	19	YBU	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+
M54	C15	12.10.2018	K	85	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , aphA6	+
M55	D2	7.9.2018	E	76	YBU	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa24, oxa235, <i>armA</i> , ant3,	+
M56	C6	28.8.2018	E	81	PRC POL	DOKU	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, aphA6, ant3,	+
M57	V1	06.09.2018	K	77	ENF.SER.	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , aphA6, ant3,	+
M58	G8	30.09.2018	E	68	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , ant3,	+
M59	C17	27.8.2018	K	66	ENF SER	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, TEM, <i>armA</i> , aphA1 ant3,	+
M60	G7	30.09.2018	E	46	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+
M61	G3	1.10.2018	K	58	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> aphA1, ant3,	+
M62	C17	26.8.2018	K	67	YBU	TAK	R	R	S	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, TEM, <i>armA</i> , aphA6, ant3,	+
M63	G8	04.10.2018	K	66	DAH.YB	SAFRA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> ,	+
M64	D2	9.9.2018	E	84	YBU	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , ant3,	+
M65	G6	1.10.2018	E	53	ORT POL	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , ant3,	+
M66	D2	27.8.2018	E	53	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , ant3,	+
M67	D2	9.9.2018	E	42	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , ant3,	+
M68	D5	5.10.2018	E	25	YBU	KAN	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, oxa235, <i>armA</i> , ant3,	+
M69	G4	27.8.2018	E	66	YBU	TAK	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M70	D4	9.9.2018	E	54	YBU	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+
M71	C7	27.08.2018	E	60	ENF. SER.	YARA	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> , aphA1	+
M72	D2	8.10.2018	E	76	İMM SER	İDRAR	R	R	R	R	R	R	R	<2	oxa23, <i>armA</i> ,	+

5-TARTIŞMA

Sağlık bakım hizmeti veren tesisler içinde, hastaneler ve özellikle immun yetmezliği olan, kritik hastaların izlendiği YBÜ'leri, çoklu ilaç dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması için en uygun ortamlardır. Antibiyotiklerin ve dezenfektanların irrasyonel kullanımı sonucu gelişen ÇİD bakteri klonları hastanelerde, kontamine dezenfektanlar ve hastaya uygulanan sıvılar, hastaya hizmet veren asemptomatik taşıyıcı sağlık personeli, diğer hastalarla direkt ya da indirekt temas ve nihayet kontamine hastane ekipmanları aracılığı ile tanı veya tedavi amacı ile steril vücut alanlarına müdahale edilmiş kritik hasta gruplarında kolaylıkla kolonizasyon ve infeksiyon şansı yakalamaktadır. Hastanın hastanede kalış süresi, uygulanan invaziv girişimin tür ve süresi ile daha önce hastanede yatış öyküsünün bulunması gibi sebepler ÇİD suşlar ile infeksiyon riskini artırmaktadır. Ampirik veya irrasyonel kullanılan antibiyotikler tedavi süresince direnç gelişimi ve dirençli klonların çoğalarak infeksiyona hakim olmasına ve infeksiyonun prognozunun değişmesine sebep olurlar. Antibiyotik tedavisi sırasında spontan ve indüklenmiş mutasyonlar yolu ile veya plazmidler ve transpozonlar gibi mobil genetik elemanlar aracılığı ile direnç genlerinin horizontal veya vertikal yolla kazanılması sonucu ortaya çıkan dirençli veya direnç geliştiren klonların infeksiyon alanında persiste ederek çoğalma ve yayılmaları, SHİE'lardaki artmış insidanslarının sebebidir. Ülke içerisi ve ülkeler arası insan hareketlerinin, farklı sebeple, arttığı günümüzde bir hastada ve/ veya bir hastanede ortaya çıkan dirençli klonlar kısa bir süre içerisinde, diğer hastalar, hastanedeki servisler, il ve bölgedeki hastaneler, ülke geneli ve ülkeler arasında, yayılabilmekte ve toplum sağlığı için global bir tehdit haline gelebilmektedir.¹⁵¹⁻¹⁵⁴ Günümüzde gelişmişlik farkı gözetmeksizin tüm dünyada hastanelerde verilen nitelikli, yüksek teknolojiye ve bilgi birikimine dayalı sağlık hizmetlerinin kalitesini tehdit eden SHİE'ların insidansı içerisinde A baumannii oranının, dünya genelinde %3-17, Türkiye'de ise %5-15 arasında değiştiği bilinmektedir.^{155,156} YBU'de görülen SHİE'larında bu oran % 20'lere kadar çıkmaktadır.⁶⁷ Asinetobakter türleri de çok düşük virülansa sahip olmalarına rağmen yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip infeksiyonlar oluşturması, bu mikroorganizmanın bilinen bütün direnç mekanizmalarını kullanarak kısa sürede antibiyotiklere direnç kazanabilme yeteneğidir. Bu sebeple

özellikle karbepenem dirençli *A.baumannii*, DSÖ tarafından “öncelikli ya da kritik-1” olarak tanımlanmıştır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ise *A.baumannii*’yi SHİE’den sorumlu 6 önemli patojenden (ESCAPE) biri olarak tanımlamıştır. Bu bağlamda Avrupa ülkeleri içerisinde *A.baumannii* suşları arasında en yüksek direnç oranları; Türkiye, Yunanistan, İtalya, İspanya ve İngiltere den bildirilmiştir.⁵⁸ ÇİD *A.baumannii* klonlarının hastane dışına da taşınmaları, bu klonları hastane popülasyonu kadar hastane dışı popülasyon içinde risk haline dönüştürmüştür.¹⁵⁷

Günümüz de SHİE etkenleri sıralamasında ilk sırayı % 37.25 oranla Enterobacteriaceae ailesi türleri almaktadır. Ancak Asinetobakterlerin etken olarak izole edildikleri klinik birimler ve enfeksiyon lokasyonları çalışmalar arasında farklılıklar göstermekle birlikte *A.baumannii* tür olarak tek başına %20’lere çıkan insidans oranına sahiptir. Ventilator ilişkili pnömoniler (VİP) başta olmak üzere bakteriyemi, sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, menenjitis, peritonitis, konjunktivitis, osteomyelitis ve sinovitis, *A.baumannii* klonlarının etken patojen olarak en sık izole edildikleri SHİE’lardır.^{28,13,95} Asinetobakter enfeksiyonları ülkemizde daha çok ventilator ilişkili pnömoni etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.¹³

Özdem ve arkadaşları, klinik yakınması olan hastalara ait örneklerden izole ettikleri 465 Asinetobakter suşunun; 274 (%58.4)’ünü yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalardan, 141 (%30.3)’ini diğer kliniklerde yatan hastalardan, 49 (10.5)’unda polikliniklerde takip edilen hastalardan alınan örneklerden izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bu grup izolatların; 184 (%39.5)’ünün trakeal aspirat, 92 (%19.7)’sinin yara yeri, 70 (%15)’inin kan, 40 (%8.6)’ının idrar, 79 (%16.8)’unun ise balgam, bronkoskopi sıvısı, apse, kateter ucu, BOS, torakosentez gibi diğer örneklerden izole ettiklerinin belirtmişlerdir.¹⁵⁸

Hacettepe üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada; klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarının %30.5’inin dahiliye yoğun bakım ünitelerinde, %52.4’ünün cerrahi yoğun bakım ünitelerinde, %11’inin yanık ünitesinde ve %6.1’inin de acil servislerde takip edilen hastalara ait örneklerden izole edildiği, ancak invaziv örneklerden *A.baumannii* suşlarının izolasyon sıklığının kan kültürlerinde % 89 ile ilk sırada yer aldığı bildirilmiş, sepsis-*A.baumannii* ilişkisine dikkat çekilmiştir.¹⁵⁹

Bizim çalışmamızda da ülkemize ait sonuçlarını paylaşan her iki merkezle de benzer şekilde, *A.baumannii* izolatlarının en büyük kısmını, %70.6 oranı ile yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan hasta örneklerinden elde edilmiştir . Bu oranımız % 58.4'lük Özdem ve arkadaşlarına ait orandan yüksek, %88.7'lik Hacettepe Üniversitesine ait çalışmadan düşüktür. Bizim örneklerimizin % 33.1'u reanimasyon hastalarına aitti. *A.baumannii* izolatlarımızın; %38.8 ini TAK, %17.2 sini yara, %15.9 ini kan, %11.5 ini idrar, %8.9 unu balgam %7.6 sını da safra, doku plevral sıvı BOS ve kateter gibi diğer klinik örneklerden izole edilmişti. Bulgularımız bizim gibi geniş hasta grupları ile çalışan Özdem ve arkadaşlarının bulguları ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Ancak Hacettepe çalışmasında daha seçilmiş hasta grubuna ait sonuçlar verilmiş olup verileri bizim verilerimizden Özdem ve arkadaşlarının verilerinden farklıdır.

SHİE'da *A.baumannii* suşlarını tehdit haline getiren antibiyotiklere karşı gösterdikleri dirençtir. Bu bağlamda bu mikroorganizmalardaki en önemli direnç mekanizmalarından birisi "Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL)" üretimidir. KPC' ler, GES tipi A sınıfı karbapenemazlar, TEM ve SHV beta-laktamazlar *A.baumannii*' de izolatlarında da tanımlanmıştır.¹⁴⁹ Ancak D sınıfı karbapenemazlar ve oksasiazlar, *A.baumannii* suşlarında en sık görülen karbapenemazlardır.^{160,161} Akdeniz ülkelerinde karbapenem dirençli *A.baumannii* izolatları arasında *bla*_{OXA-58} karbapenemaz geninin baskın olduğu bildirilmiştir.¹⁶² Ancak 2009 yılından sonra Türkiye'nin de içerisinde olduğu Akdeniz ülkelerinin çoğunda balgam izolatlarında *bla*_{OXA-23}geninin *bla*_{OXA-58} geni ile yer değiştirdiği bildirilmiştir.^{163,164} İnsidansda bildirilen bu yer değişikliği, *bla*_{OXA-23}' ün *bla*_{OXA-58}'e göre daha yüksek karbapenemaz aktivitesi göstermesine, antibiyotik baskısında klonal seleksiyonla persiste eden ve yayılan klonlar yaratmasına bağlanmıştır.^{165,149} Diğer taraftan β -laktam grubu antibiyotiklere dirençli *A.baumannii* klonlarında bugüne kadar; IMP benzeri, VIM benzeri, SIM benzeri ve NDM' ler olmak üzere dört farklı MBL grubu tanımlanmıştır.¹⁴⁶

Son yıllarda, Ülkemiz izolatlarında da GES-11'in görüldüğü, bazı izolatlarda, OXA23 ve GES-11'in birlikte sentezlendiği bildirilmiş ve bu suşların dünya çapında dağılmış klon II grubunun bir parçası olan ST2'ye ait olduğu ileri sürülmüştür. İran'da Abdar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ESBL-pozitif *A.baumannii* suşlarının %

42'sinde *TEM* geni tespit ettiklerini ancak *SHV* genleri bulamadıklarını bildirmişlerdir.^{166,167}

Beriş ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında; 519 klinik *A.baumannii* izolatında *bla*_{OXA-51}, CTX-M1, CTX-M2, TEM, SHV, GES ve VIM tipi beta-laktamaz geninin varlığını PCR bazlı yöntemler kullanarak araştırdıklarını, izolatların tamamının *bla*_{OXA-51} pozitif olduğunu, en yaygın tipin % 55.7 oranı ile TEM1 olduğunu bunu % 12.1 ile CTX-M2, % 8.1 ile CTX-M1, % 7.7 ile SHV ve % 1.5 ile GES'in izlediğini tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁶⁸

Sarıkhani ve arkadaşları İran'da 2017 yılında 108 klinik izolat ile yaptıkları bir çalışmada; 97 KRAB izolatın 80(%82.47) inde *bla*_{OXA-23}, 54(%55,67) sinde *bla*_{OXA-58}, 22 (%22.68) sinde *bla*_{OXA-40}, 14(%14.43) izolatla ise *bla*_{oxa143} tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁶⁹

Yine Fas'ta Uwingabiye ve arkadaşlarının aynı yıl yaptığı bir çalışmada 36'sı çevre izolatı, 47'si klinik örnek izolatı olan toplam 83 *A.baumannii* suşu karbapenamazlar yönünden değerlendirilmiş ve izolatların tamamında *bla*_{OXA-23} tespit edildiği, 27 izolatla *bla*_{OXA-23} ile NDM1'in, 2 izolatla ise *bla*_{OXA-23} ile *bla*_{OXA-24} birlikte gördüklerini ancak test izolatların hiçbirisinde *bla*_{OXA-58} genini tespit edemediklerini bildirilmişler, NDM1 oranının çevresel izolatlarda klinik izolatlardan fazla olduğu vurgusunu yapmışlardır. İzolatların PFGE analizi ile 2 pulsotipe dağıldıklarını, sıklık sırasına göre ilk pulsotipin ST195 ikinci pulsotipin ise ST 1089 a ait olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷⁰

Savari ve arkadaşları ise yine 2017 de KRAB izolatlarında antibiyotik direncinin moleküler mekanizmalarını araştırdıkları çalışmaları sonunda değerlendirdikleri suşların tamamında TEM pozitifliği tespit ettiklerinin, *bla*_{OXA-23}'ün %83.7 oranı ile en sık tespit edilen karbapenamaz olduğunu, bunu %12.2 ile *oxa-40*'ın takip ettiğini ancak *oxa-58*, *oxa-143*, IMP, VIM, SIM ve NDM1 tespit edemediklerini bildirmişlerdir.¹⁷¹

Alkasaby ve arkadaşları ise KRAB izolatlarında en sık tespit ettikleri metollo-betalaktamazın %95.7 oranı ile IMP olduğunu bunu, %47.1 oranı ile SIM'in takip ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmada TEM'in de en sık tespit edilen ESBL tipi olduğunu belirtmişlerdir.¹⁷²

Zhang ve arkadaşlarının 2017 de yayımlanan çalışmasında ise duyarlı suşlarda IMP %25, TEM % 68.5, *bla*_{OXA-23} % 18.8, *bla*_{OXA-24} % 37.5, *armA* % 12.5, *aph3* % 6.3,

ant-3 % 6.3 bulunurken indüklenmiş dirençli suşlarda IMP % 27, TEM % 81.1, *bla*_{OXA-23} % 64.9, *bla*_{OXA-24} % 37.5, *arm-A* % 90.9, *aph-3* % 54.5, *ant-3* % 81.8 tespit edildiği bildirilmiştir. Rapor da ilaç indüksiyonundan önce ve sonra dirençli genlerin taşıma oranları arasında *bla*_{OXA-24}, *TEM-1* ve *IMP* hariç diğerlerinde anlamlı artışlar gösterdiğinin PCR verileri ile desteklendiği söylenmiştir.¹⁷³

Ülkemizden Telli ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonunda KRAB izolatlarında direnç gen profilini değerlendirdikleri çalışmalarında izolatlardan %78'inin *bla*_{OXA-23}, % 12'sinin *bla*_{OXA-58} genine sahip olduğunu *bla*_{OXA-24} genine sahip suşlarının olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca izolatların % 54'ünde sadece *bla*_{OXA-51} gen pozitifliği görmelerine karşılık 4 izolatda *bla*_{OXA-23} ve *bla*_{OXA-58} direnç genlerinin birlikte bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu grup IMP, VIM, GIM, SPM, SIM genlerinin hiçbir suşta pozitif olmamasına karşılık bir suş ta NDM-1 direnç geni bulduklarını da bildirmişlerdir.¹⁷⁴

Külâh ve Metan 2010 ve 2013 yıllarında 145 ve 100 KRAB klinik izolatu ile yaptıkları çalışmalarında *bla*_{OXA-23} bulamadıklarını sırası ile % 78 ve % 52 oranında *bla*_{OXA-58} betalaktamaz geni tespit ettiklerini bildirmişlerdir.^{175,176}

Bizim test izolatlarımız da en sık tespit ettiğimiz karbapenamaz geni % 88.5 oranı ile *bla*_{OXA-23} oldu. Bunu % 48.4 oranla *bla*_{OXA-235} ve % 12.1 ile *bla*_{OXA-24}'ün takip ettiğini gördük. İzolatlarımızın hiç birisinde *bla*_{OXA-58} ve *bla*_{OXA-143} gen pozitifliği yoktu. Karbapenamazlar dışında sık karşılaşılan diğer beta-laktamaz genlerini arasında ise en sık tespit ettiğimiz % 35.7 oranla TEM olurken, izolatların % 12.7 sinde NDM tespit edilmiş ancak VIM, SIM, IMP, KPC, SHV genleri hiçbir izolatta tespit edilememiştir. Bizim *bla*_{OXA-23} ile ilgili bulgumuz, Sarıkhanî'nin % 82.47, Savari'nin %83.7 Telli'nin % 78'lik ve Zhang'ın %18.8 oranlarından yüksek olmakla birlikte benzerlik göstermektedir. Ancak *bla*_{OXA-23} bulamadıklarını bildiren Metan ve arkadaşları ile Külâh ve arkadaşlarının bulguları ile büyük oranda çelişmektedir. Diğer OXA genlerine ait bulgularımız yine literatürde belirtildiği gibi tür ve oran bağlamında farklılıklar sergilemiştir. Biz, Beris, Savari, ve Alkasaby gibi izolatlarımızın hiç birisinde *bla*_{OXA-58} bulamazken, Sarıkhanî % 55.67 Telli ise % 12'lik bir sonuç bildirmiştir. Bu farklılık yerelde kullanılan antibiyotik politikalarının ve her türlü mekanizma ile direnç gen transferi yapma yeteneğine sahip asinetobakterlerin karşılaştıkları diğer mikroorganizmalardaki oxa gen profillerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor

olabileceğini düşündük. Ancak bizim için önemli bir sürpriz diğer çalışmalarda rastalamadığımız ve ülkemizden bildirilmemiş olan *bla_{oxa235}* beta-laktamaz geninin % 48.8 gibi yüksek bir oranda, görülmesiydi. Yine NDM-1 ve *bla_{oxa24}* gen oranları hakkında bilgi veren Fas ve Zhang'ın bu iki gene ait oranlarımızın aynı olmamakla birlikte yakın olması idi. Bizim bölgemizde Enterobactereceae ailesi klinik izolatlarda NDMI varlığının Suriyeli bir hastada daha önce bildirilmiş olması, insan hareketlerinin *A.baumannii* gibi her ortamda ve mekanizma ile direnç geni aktarabilen bakteriler için önemini göstermesi açısından da ilginçtir. Biz izolatlarımızın % 35.7'sinde TEM-1 GSBL tespit ettik. Buna karşılık Savari TEM-1'i bütün izolatlarda gösterdiğini bildirirken, Zhang bu oranı duyarlı izolatlarda %68.5 dirençli izolatlarda ise %88.1 verirken, Beris ise % 55.7 olarak vermiştir ve bölgesel sıklık farklılıklarının normal olduğu düşünülmüştür.

Diğer taraftan Aminoglikozid modifiye edici enzimler, AMEs, aminoglikozidlerin amino ve hidroksil gruplarının fonksiyonlarını bozarlar ve bakterilerde aminoglikozidlere karşı direnç sebep olurlar. Bu bağlamda asetiltransferazlar, nükleotidil transferazlar ve fosfotransferazlar gibi aminoglikozid modifiye edici enzimler aminoglikozid direncinin en yaygın sebebidir. Kısa bir süre önce 16S rRNA metilazları; *armA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* ve *rmtD*'nin de dirençin ortaya çıkışında rol oynadığı bildirilmiştir.¹⁷⁷ Bakterilerde bu genlerinin dağılımı büyük ölçüde bakteri türüne bağlı ve aminoglikozitlerin kullanımı ile de ilişkilidir.¹⁷⁸ Ancak 16S rRNA metilaz *armA*'nın ortaya çıkması ve yaygınlaşmasından bu gene sahip klonların, çoğalıp yayılması ve yatay gen transferinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.^{108,179}

Yoo Jin Cho' nun 2009 da Çin de yaptığı çalışmada 61 *A.baumannii* izolatının %88.5 inde *aph3-1a*, % 85.2 sinde *armA*, %83.6 sında *aac6*, %85.2 sinde *ant-3*, % 14.7 sinde *aacC1*, tespit edilmiştir.¹⁸⁰

Sarhaddi ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı ve AMEs genleri ve efflux pompa genlerini 54 izolatta araştırdıkları çalışmalarında; izolatların %83,3'ün de AME ve efflux pompa genlerinin birlikteliğini gözlemlediklerini bildirmişlerdir. En sık tespit edilen efflux pompa geni %72'lik oran ile *adeB*, AMEs geninin de % 85,2 oranı ile *aacC1* olduğunu bunu % 81,5 ile *aphA6*, % 59.3 ile *aadA1*, % 31.5 ile *aadB* ve % 29.6 oranı ile *aphA1*'in izlediğini tespit etmişlerdir.¹⁸¹

Biz çalışmamızda kullandığımız *A.baumannii* suşları arasında en yüksek oranda, % 68.2, *arm-A* metilaz geninin varlığını tespit ettik. Bunu sıklık sırasına göre; % 49 ile *aph(3)I*, %22.9 ile *aph(3)6*, %22.2 ile *ant-3*, %19.7 ile *accCI*, %1.9 ile *aadB* ve %1.3 ile *aadA1* AMEs genleri izledi.

Bizim *arm-A* ile ilgili % 68.2'lik bulgumuz, Cho'nun % 88.5 lik bulgusu ile Zhang'in antibiyotikler ile indüklenmiş bakterilerdeki % 90.9'luk bulgularından düşüktür. Ancak Zhang'in *A. baumannii* suşlarını aminoglikozidler ile indüklemeyen önce ki %12.5'lik oranından yüksektir. Aynı şekilde Zhang'in indüklenmemiş bakteriye ait AME gen oranları bizim oranlarımızdan çok düşükken bakteri indüklendikten sonra elde ettiği sonuçlar bizim sonuçlarımızdan yüksektir. Bu fark restriksiyon metilasyon enzim aktivitesinin indüklenebilir doğasından kaynaklanan bir sonuçtur ve antibiyotik tedavi protokollerindeki aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kullanım sıklığı ve şekli ile bağlantılıdır. Bu açıdan değerlendirildiğinde Sarhaddi ve arkadaşlarının en sık olarak bildirdikleri AMEs geni, *aacI*'i biz suşlarımız da oldukça düşük oranda tespit ettik. Diğer taraftan biz çalışmamızda, Zhang ve arkadaşlarının %54.5 oranla 3. sırada tespit ettikleri *aph(3)* genini,, alt tipleri ile araştırdık. Sonuç olarak *aph(3)I*'i çalışmamız da *aph(3)6* dan daha yüksek sıklıkta bulduk. Buna karşılık Sarhaddi ve arkadaşlarının çalışmalarında, bizim %19.7 oranı ile 4. sıklıkta tespit ettiğimiz *aacCI*, % 85.2 oranı ile en sık bildirilen AMEs'i olurken, bizim en yüksek oranda tespit ettiğimiz *aph(3)I* aynı çalışmada en düşük oranda tespit edilen AME olarak bildirilmiştir. Daha öncede bahsedildiği gibi oranlardaki farklılığın sebepleri; her üç merkezde uygulanan antibiyotik kullanım politikaları ve örnek seçiminin bir sonucu olarak izah edilebilir.

Son yıllarda *A.baumannii*'nin ilaç direncinde, aktif ilaç pompa sistemlerinin de etkin rol oynadığını ileri süren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Beş süper pompa grubu arasında, direnç-nodülasyon-bölünme (RND) sistemleri, çoklu ilaç dirençli *A.baumannii*'de en yaygın olanlardır. RND pompaları tipik olarak antibiyotikler, boyalar, biyositler, deterjanlar ve antiseptikleri içerebilen geniş bir substrat aralığı sergiler. İki bileşenli bir düzenleyici sistemi kodlayan *adeRS* genlerindeki mutasyonlara sekonder olan *AdeABC*'nin aşırı ekspresyonu, *A.baumannii*'de güçlü bir çoklu direnç mekanizması oluşturur. Bu tür için özel olan *AdeIJK*, da doğal dirençten sorumludur. Ancak belirli bir eşiğin üstünde eksprese edilmeleri, hasta için toksik olduğundan, kazanılmış direnç için katkısı minimumdur.¹⁸²

Angoti ve arkadaşları 2016 da yaptığı bir çalışmada 61 *A.baumannii* izolatının 54 ünde (88.5%) adeA, 61 inde (100%) adeB, 57 sinde (93.9%) adeC tespit ettiklerini bildirmişlerdir.¹⁸³

Japoni-Nejad ve arkadaşlarının 56 *A.baumannii* izolatıyla yaptıkları çalışmada, adeA, adeB ve adeC genlerini sırasıyla izolatların %100, %100 ve %96.5 unda bulunduğu rapor edilmiştir.¹⁸⁴

Biz çalışmamızdaki izolatlarımız da efflux pompa genleri adeC'yi %100, adeB 'yi% 96.8 ve adeA'yı %90.4 oranında bulduk. Düzenleyici genlerden; adeR %95.5, adeS ise %74.5 oranında pozitif idi. Çalışmamızda adeB'yi gösteremediğimiz 4 izolattan 2 sinde sadece adeC bulunurken, diğer 2 izolatta sadece adeB'nin eksik olduğunu diğer genlerin kodlandığını gördük. Bu izolatlarda efflux pompa genlerinde mutasyon olabileceği ya da farklı efflux pompa bileşenlerinin görev alabileceğini düşündük.

A.baumannii klonlarının epidemiyolojik özelliklerinin tespiti; bu suşların toplum ve hastanelerdeki görülme sıklıkları, antibiyotik direnç profilleri ve tedavi başarısı için prediktif değere sahip sonuçların üretilebilmesinin yanı sıra, direnç gelişim ve yayılımının kontrol altına alınabilmesi için şarttır. Bu amaçla tekrarlanabilirliği yüksek PFGE ve MLST gibi yöntemlerin, tek başlarına veya kombine edilerek, moleküler sürveyans amacı ile kullanılması ile ayırım gücü yüksek kıyaslanabilir sonuçların elde edilmesinin mümkün olacağı bildirilmiştir. Tomashek ve arkadaşları 2016 yılında hem *A.baumannii* moleküler epidemiyolojisi hakkında bilgi edinmek hem de MLST şemalarını karşılaştırmak amacı ile Almanya, Türkiye, İsveç ve Polonya'da bulunan 24 farklı hastaneden sporadik 99 asinetobakter izolatını değerlendirdikleri çalışmalarında; aralarında klonal ilişki tespit edilen 78 izolatın 26 PFGE kümesinde toplandığını, iki izolatın bir üyeli kümelerle dağıldığını tespit etmişlerdir. Bu izolatların Pasteur MLST tiplene şemasına göre CC1, CC2, CC15, CC25, CC157 olarak tanımlanan 5 farklı CC kümesi içerisine dağıldıklarını, ST158 olarak tanımlanmış bir izolatın tek üyeli küme oluşturduğunu, 5 CC kümesi içerisine dağılan izolatların ise 13 ST kümesinin yer aldığı, bu kümelerden en çok üyesi olanın da ST2 olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸⁵

Pournaras ve arkadaşları 2000-2009 yılları arasında Yunanistan' da 11 hastaneden topladıkları 194 farklı izolat ile yaptıkları çalışmalarında, izolatlarının 7

PFGE kümesi içerisinde dağıldıklarını, MLST ile de 157(% 80.9)'sinin ST-2, 36 (% 18.6)'sının ST-1, 1(%0.5)'inin de ST78 sekans tipine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁸⁶

İtalya'da 2004 ila 2009 yılları arasında 22 hastaneden toplanan 202 KRAB izolatının genotiplemesi yapılmıştır. İzolatların PFGE ile 6 küme, 21 altküme içerisinde dağıldıkları, her küme/alt kümeden random olarak alınan birer suş ile MLST analizi yapıldığında suşların 4 ST kümesinde yer aldıkları bildirilmiştir. Örneklem ile alınan izolatlar baz alınarak sonuç genelleştirildiğinde; 202 suştan 9(%0.44)'unun ST-1, 176(%87.1)'sının ST-2, 6'sının ST-20 ve 11(%0.54)'inin de ST-78 MLST kümesi içerisinde yer aldığı sonucuna ulaşmışlardır.¹⁸⁷

Avrupa'da salgınlarda özellikle ICI, II ve III olarak adlandırılan üç klonunun baskın olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁷ ICI'in, İspanya, Polonya ve İngiltere, ICII'nin İtalya, İspanya, Portekiz, Fransa, Yunanistan, İngiltere ve Türkiye izolatlarında sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Avrupa hastanelerinde 1990'lı yıllardan başlayarak devam eden üçüncü bir pan-Avrupa klonu olan ICIII klonu yakın zamanda Fransa, Hollanda, İtalya ve İspanya'da tanımlanmıştır.¹⁴⁸

Ülkemizde hastane kökenli *A.baumannii* suşları ile ilgili, PFGE, AFLP, REP-PCR gibi yöntemlerin kullanıldığı moleküler temelli sınırlı sayıda süveyans çalışması mevcuttur. Bu araştırmalarda, hastanelerdeki *A.baumannii* izolatları arasında %60-70 gibi oldukça yüksek oranlarda klonal ilişki tespit edilmiş ve ulusal düzeyde baskın klonların tespiti ve epidemiyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için çok merkezli çalışmalara duyulan ihtiyaç vurgulanmıştır. Bu bağlamda Külah ve arkadaşları. 2010 yılında 145 KRAB izolatı ile yapmış oldukları çalışmada 72, 20 ve 12 suştan oluşan 3 büyük AFLP klonunun yanı sıra az sayıdaki suşu barındıran küçük kümeler ve 23 tek üyeli küme tespit etmişlerdir. Avrupa klonları I, II ve III'ün referans tipi suşları da AFLP ile değerlendirilmiş ve klonal benzerlik açısından analiz edilmiştir. Bu izolatların, büyük Avrupa klonları I, II veya III ile ilgili *A.baumannii* suşları olmadığını bildirmişlerdir. Bu grup bizim bulgularımızdan da farklı olarak *bla*_{OXA-58} pozitifliğini % 78 oranında en sık olarak tespit ettiklerini ancak *bla*_{OXA-23}'e sahip izolatlarının bulunmadığını bildirmişlerdir.¹⁷⁵

Metan ve arkadaşları da 2013 de 100 tane *A.baumannii* kan kültürü izolatı ile yaptıkları çalışmalarında suşlarını AFLP ve MLST yöntemlerini kullanarak

tiplendirmişlerdir. Sonuçta %80 benzerlik düzeyi baz alındığında en büyüğü 41 izolat içeren 8 benzer klon ve 3 tane de benzersiz izolatın oluşturduğu klonlar tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ana AFLP kümelerinin her birinin bir izolatı, tarif edilen uluslararası klonlarla ilişkilerini değerlendirmek üzere MLST ile karakterize ettiklerinde ise izolat sayısının fazla olduğu büyük AFLP kümelerinden seçilen izolatların sıklık sırasına göre CC-2, CC-1, CC-15 ve ST109 tipine ait olduklarını rapor etmişlerdir. Buna ek olarak bu çalışmada 52 izolat *bla*_{OXA-58} pozitif bulunurken *bla*_{OXA-23} pozitifliği tespit edilememiştir.¹⁷⁶

Biz 157 izolatı değerlendirdiğimiz çalışmamızda PFGE ile 148 izolatın klonal olarak ilişkili 14 küme içerisinde toplandığını, 8 izolatın ise tek üyeli klonlara dağıldığını tespit ettik. Ayırım gücünü düşürerek ilişki oranını % 80' e çektiğimizde küme sayısının 5'e düştüğünü gördük. Bu sağlıklı sürveyans için önemli bir ayrıntıdır. En çok üyesi olan C pulsotipi ile izolat sayısı fazla olan diğer kümelerden random olarak seçtiğimiz toplam 41 izolatı MLST ile tiplendirdik. MLST analizi sonunda 2 izolatın ST718, 1 izolatın ST158 ve kalan 154 (%98) izolatın ST2 klonuna ait olduğunu gördük. Ülkemizde bizim ile aynı yöntemi kullanan çalışma bulamadık. Ancak Yunanistan'da yapılan tiplendirme çalışmasında bildirilen % 80.9 ve İtalya'dan bildirilen % 87.1'lik oran bizim oranlarımızdan düşük ama baskın klonun tespiti açısından belirleyici ve uyumludur.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda kullanılan örneklerin alındığı hastaların yatış sebepleri, ne kadar süre hastanede kaldıkları, örneklerin kaçınıcı günde alındığı, daha önceki antibiyotik kullanım öyküleri gibi hasta ile ilgili bilgilere ulaşamamıştır. Bunun dışında bir diğer kısıtlılığımız da efflux pompa genleri ile ilgili çalışmayı realtime-PCR olarak planlanmışken bütçe yetersizliği sebebi ile tek tüp in-house PCR kullanılmıştır. Bu değişim gendeki upregülasyonu görmemizi engellemiştir. Diğer taraftan MLST ile tiplendirilen suşların sayısının artırılması hatta tüm suşların MLST ile tiplendirilmesi Avrupa ve dünyadaki suşlarla karşılaştırılarak ülkemizdeki farklı ST tiplerinin ortaya çıkarılmasına katkıda bulunabilirdi. Bu bağlamda direnç mekanizmalarının profili hakkında da, bizim yüksek sayılabilecek oranda, ki ülkemizden daha önce bildirilmedi, *bla*_{OXA-235} bulgumuz gibi, daha sağlıklı ve yerel farklılıklar yakalanabilirdi. Diğer taraftan izolatlarımızın tamamı klinik

örneklerden elde edilmişti. Belki bunlara ek olarak çevresel izolatların çalışmada kullanılması *A. baumannii* epidemiyolojisi hakkında bakış açımızı genişletebilirdi.

Dünya genelinde hali hazırda halk sağlığı açısından *A. baumannii*'nin önemi SHİE'daki oynadığı roldür. Yaklaşık olarak %80 oranında SHİE'lardan sorumlu patojen olarak izole edilen *A. baumannii* tedavi başarısızlıkları ve yüksek mortalite ile seyreden klinik tablolara sebep olmaktadır. Özellikle irrasyonel antibiyotik kullanımının problem olduğu ülkemiz de dahil Akdeniz ülkelerinde dirençli asinetobakter salgınları ihtimali halk sağlığı açısından en büyük tehditlerden birisidir. Unutulmamalıdır ki antibiyotik direncini kodlayan mobil genetik elemanları kolaylıkla transfer edebilen *A. baumannii* bu genetik elemanlar ile taşınan farklı virülans genleri yardımı ile karakterde değiştirebilir. Bu sebeple daha çok epidemiyolojik veri toplanarak asinetobakter enfeksiyonlarının önlenmesi konusunda titiz çalışmalar yürütülmeli ve ortak bir çalışma protokolü oluşturulmalı. Asinetobakter enfeksiyonlarının tedavisinde yaşanan sıkıntılar göz önüne alındığında, ülkeler, bölgeler hatta hastaneler genelinde direncin yayılımının takip edilmesi ve asinetobakter virülansı, direncin patogenezi, gibi konular üzerine daha çok çalışma yapılmasına önem ve imkan verilmelidir.

Çalışmamızın bir sonraki aşamasında hastalara yönelik kişisel bilgilerin edinilerek bu bilgilerle çalışmamızın derinleştirilmesi ve ilişkilendirilmesi bu sayede hastanelerde mortaliteyi belirleyen faktörlerin ve direnç gelişimi ve yayılımı üzerine antibiyotik kullanımının etkisinin değerlendirilmesi sağlanıp ilgili hastanelerde ampirik antibiyotik kullanımı ile ilgili protokol oluşturulmasının desteklenmesi amaçlanmaktadır.

6-SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İç ve Dış göçler sebebi ile nüfus hareketinin çok yoğun olduğu bölgemizin en büyük 2 hastanesinin poliklinik ve kliniklerde infeksiyon şüphesi ile takip edilip, tanı amaçlı olarak klinik örnekleri alınan hasta örneklerinden izole edilmiş, *A.baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profil ve mekanizmaları ile suşlar arasındaki klonal ilişkinin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışma sonucunda;

1. Kliniklerde yatarak tedavi gören hastaların örneklerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarının tamamı KRAB iken ayaktan tedavi görenlerde bu oranın %50 (8 hastadan 4 ü KRAB) olduğu,
2. Beta laktam grubu antibiyotiklere dirençli suşlar arasında en sık karşılaşılan beta-laktamaz geninin *bla_{OXA-23}* ve *bla_{OXA-235}* gibi D grubu karbapenemazlar olduğu, bunu A grubu beta-laktamaz (GSBL)'lardan TEM-1'in izlediği,
3. Aminoglikozid direncinden de sıklıkla *armA* metilaz geni ve *aph(3)I* AME genlerinin sorumlu oldukları,
4. İzolatlarımızın % 48'inde tespit ettiğimiz *bla_{OXA-235}* geni ile ilgili verimizin ülkemizdeki ilk sonuç olduğu, bunun daha geniş örnek gruplarından izole edilecek suşlar ile yapılacak çalışmalar ile ülkemize özgü sonuçların üretilebileceği,
5. PFGE analizi yöntemi ile % 85 benzerlik oranına rağmen izolatların %94.9 unda tespit edilen klonal ilişkinin, *A.baumannii* izolatlarının dağılımının büyük farklılıklar oluşturmadığını, yani muhtemelen dirençli klonların persiste ederek klonal genişleme göstererek hastaneler ve topluma hakim olmaya başladığı,
6. MLST analizi sonucunda, ülkemizde yaygın olan klonun diğer Avrupa ülkeleriyle uyumlu şekilde ST-2 dizi tipine ait olduğu, yani PFGE ile elde edilen sonuçlar ile birlikte değerlendirildiğinde, gerçekten klonal genişlemenin olduğu, bunun bir tesadüf değil antibiyotik ve dezenfektanlara karşı yüksek persistens gösteren suşlar ile gerçekleştiği, etkili süveyans ve kontrol programlarının geliştirilememesi halinde yakın gelecekte çok daha büyük sağlık problemlerine yol açabileceği kanaatine varılmıştır.

Her ne kadar ülkemizde sağlıklı sonuçlar elde etmek için standardize edilmiş protokoller ile yapılmış çok merkezli ve yeter sayıda örneğin kullanıldığı çalışma bulunmasa da bizim dirençli suşlarda tespit ettiğimiz betalaktamaz, karbepenemaz ve aminoglikoz direncinden sorumlu gen profilimiz genel itibarı ile ülkemizin diğer bölgelerinden ve komşu ülkelerden bildirilen gen çeşitliliğe benzerlik göstermektedir. Ki bu benzerlik klonal dağılım ve beklentiye de uygundur. Ancak yapılacak daha geniş bölge ve çok sayıdaki suşun dahil olduğu çalışmalarla ülke profilinin çıkarılmasının gerekli olduğu, bu çalışmalar sonucunda farklı direnç kalıpları ve farklı ST dizilimine ait klonlarla karşılaşılabilceği görülmektedir. İstenen düzeyde yapılacak çalışmalar bir taraftan sürveyansa katkı verirken diğer taraftanda tedavi protokollerinin gözden geçirilmesine sebep olacak, belki de ileride yapılacak immunizasyon çalışmaları için hedef aşı gen/proteinlerinin tespitini sağlayacağı düşünülmüştür.

7-KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network (2014). Surveillance definitions for specific types of infections, Surveillance Definitions **2014**; 17: 1-24.
2. **Khan HA, Ahmad A, Mehboob R.** Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pac J Trop Biomed* **2015**; 5:509-514.
3. **Wang L, Zhou K , Chen W, Yu Y, Feng S.** Epidemiology and risk factors for nosocomial infection in the respiratory intensive care unit of a teaching hospital in China: A prospective surveillance during 2013 and 2015. *BMC Infectious Diseases* **2019**; 19:145–15.
4. **Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, et al.** Estimating healthcare-associated infections in US hospitals, 2002. *Public Health Rep* **2007**; 122:160–6.
5. Organization WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. (WHO, Geneva, **2011**).
6. **Khan HA, Ahmad A, Mehboob R.** Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed* **2017**; 7(5):478–482.
7. **Tikhomirov E.** WHO programme for the control of hospital infections. *Chemioterapia* **1987**; 6:148–51.
8. **Burke JP.** Infection control - a problem for patient safety. *New England Journal of Medicine* **2003**; 348:651–656.
9. **Allegranzi B. et al.** Burden of endemic health care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2011**; 377:228–241.
10. **Scott RD.** The direct medical costs of healthcare-associated infections in US hospitals and the benefits of prevention CDC. **2009**.
11. **Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, Jarvis WR.** A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr.* **2002**; 140(4):432-8.
12. **Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR.** Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr.* **2001**; 139(6):821-7.
13. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu **2017**
14. **Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG, Gradel KO, Kolmos HJ, Lassen AT.** Decreasing incidence rates of bacteremia: A 9-year population-based study. *Journal of Infection* **2014**; 69:51–59.
15. **Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB.** The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases* **2012**; 12:85.
16. **Otter JA, Galletly TJ, Davies F, Hitchcock J, Gilchrist MJ, Dyakova E, Mookerjee S, Holmes AH, Brannigan ET.** Planning to halve Gram-negative bloodstream infection: getting to grips with healthcare-associated *Escherichia coli* bloodstream infection sources. *J. Hosp. Infect.* **2019**; 101(2):129-133

17. **Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F.** Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronares (SEMIUC). *Clin Infect Dis*. **1997**; 24(3):387-95.
18. **Fakih I, Fortin É, Smith MA, Carignan A, Tremblay C, Villeneuve J, Moisan D, Frenette C, Quach C. for SPIN-BACTOT.** A ten year review of healthcare-associated bloodstream infections from forty hospitals in Quebec, Canada. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2018**; 39(10):1202-1209
19. **Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP.** Microbiological Factors Influencing the Outcome of Nosocomial Bloodstream Infections: A 6-Year Validated, Population-Based Model. *Clinical Infectious Diseases* **1997**; 24:1068–1078.
20. **Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ.** The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. **2006**; 81(9):1159-71.
21. **Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.** Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. **2004**; 39(3):309-17.
22. **Marschall J, Mermel LA, Fakih M, et al.** Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2014**; 35:753.
23. **Galiczewski JM.** Interventions for the prevention of catheter associated urinary tract infections in intensive care units: An integrative review. *Intensive and Critical Care Nursing* **2016**; 32: 1—11.
24. **Gokula M, Smolen D, Gaspar PM, Hensley SJ, Benninghoff MC, Smith M.** Designing a protocol to reduce catheter-associated urinary tract infections among hospitalized patients. *American Journal of Infection Control* **2012**; 40(10): 1002-4.
25. **Uçkay I, Sax H, Gayet-Ageron A, Ruef C, Mühlemann K, Troillet N, Petignat C, Bernasconi E, Balmelli C, Widmer A, Boubaker K, Pittet D.** High proportion of healthcare-associated urinary tract infection in the absence of prior exposure to urinary catheter: a cross-sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. **2013**; 7;2(1):5
26. **Oman KS, Makic MBF, Fink R, Schraeder N, Hulett T, Keech T, Wald H.** Nurse-directed interventions to reduce catheter-associated urinary tract infections. *American Journal of Infection Control* **2012**; 40: 548-53.
27. **Bruminhent J, Keegan M, Lakhani A, Roberts IM, Passalacqua J.** Effectiveness of a simple intervention for prevention of catheter-associated urinary tract infections in a community teaching hospital. *American Journal of Infection Control* **2010**; 38(9):689-93.
28. **Mayon-White R et al.** An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect*. **1988**; 11:43–48.
29. **Emmerson AM et al.** The second national prevalence survey of infection in hospitals — overview of the results. *J Hosp Infect* **1996**; 32:175–190.
30. **Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al.** Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 1: 31.
31. **Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al.** Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* **1998**; 129: 433-440.

32. **Corrado RE, Lee D, Lucero DE, Varma JK, Vora NM.** Burden of Adult Community-acquired, Health-care-Associated, Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Pneumonia New York City, 2010 to 2014. *CHEST* **2017**; 152(5):930-942.
33. **Niederman MS.** Hospital-Acquired Pneumonia, Health Care—Associated Pneumonia, Ventilator-Associated Pneumonia, and Ventilator-Associated Tracheobronchitis: Definitions and Challenges in Trial Design. *Clinical Infectious Diseases*, **2010**; 1: 51.
34. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America. The association for practitioners in infection control; The centers for disease control; The Surgical Infection Society. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* **1992**; 13(10):599-605
35. **Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al.** CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* **1992**; 20:271.
36. **Victor D. Rosenthal et all.** Surgical Site Infections, International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) Report, Data Summary of 30 Countries, 2005-2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **2013**; 6(7): 34-45.
37. **Rizvi M, Rizvi MW, Shaheen B, Sultana A, Khana F, Shuklaa I, Malika A.** Emergence of coryneform bacteria as pathogens in nosocomial surgical site infections in a tertiary care hospital of North India. *Journal of Infection and Public Health* **2013**; 6, 283—288.
38. **Lau CSM, Chamberlain RS.** The World Health Organization Surgical Safety Checklist Improves Post Operative Outcomes: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Surgical Science* **2016**; 7: 206-217.
39. **Magill SS, Edwards JR, Bamberg W. et al.** Multistate pointprevalence survey of health care-associated infections. *The New England Journal of Medicine* **2014**; 370(13):1198–1208.
40. **Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F.** Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect.* **2006**; 64:16–22.
41. **Mathieu LM, De Muynck AO, Leven MM, De Dvoy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ.** Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* **2001**; 48:108–16.
42. **Afhami S, Seifi A, Hajiabdolbaghi M, Bazaz NE, Hadadi A, Hasibi M, Rezaie P, Mohamadnejad E, Ghahan A, Hajinoori M, Veyceh F, Adinehkharrat S, Hojjati Z, Azimbeik Z.** Assessment of device-associated infection rates in four teaching hospitals, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean health journal* **2019**; 25(2):90-97
43. **Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, Hooton TM.** The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol.* **1985**; 121(2):182-205.
44. **Jarvis WR.** Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection.* **2003**; 31(2):44-8.
45. **Scheckler WE, Brimhall D, Buck AS, Farr BM, Friedman C, Garibaldi RA, et al.** Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: A consensus panel report. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **1998**; 19:114.
46. **WHO Infection Prevention and Control Global Newsletter. 2018.**

47. **Revelas A.** Healthcare - associated infections: A public health problem. *Niger Med J.* **2012**; 53(2):59-64.
48. **Horan TC, Andrus M, Dureck MA.** CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* **2008**; 36:309–32.
49. **Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al.** Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA.* **1996**; 275:234–40.
50. WHO Guidelines On Use Of Medically Important Antimicrobials In Food-Producing Animals. **2017**.
51. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection – Mexico. *Disease outbreak news.* **2019**.
52. **Singh N, Muller A, Hara GL, Castro JL, Pardo PR.** Antibiotic Awareness Week and Hospital Antimicrobial Use Point Prevalence Study. *infection control & hospital epidemiology* **2017**; 38(12):1498-1500.
53. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities **2017**.
54. **Rice LB.** Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *Journal of Infectious Diseases* **2008**; **197(8)**: 1079–1081.
55. **Bush K, Jacoby GA.** Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2010**; 54(3): 969–976.
56. **Rice LB.** Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **2010**; 31:7–10.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **2016**; 2:17
58. **Peleg AY, Seifert H, Paterson DL.** *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* **2008**; 21(3):538–582.
59. **Gonzalez-Villoria AM, Valverde-Garduno V.** Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *J Pathog.* **2016**; 2016:7318075.
60. **Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA.** Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* **2007**; 51(10): 3471–3484.
61. **Sengstock DM, Thyagarajan R, Apalara J, Mira A, Chopra T, Kaye KS.** Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Pathogen among Older Adults in Community Hospitals and Nursing Homes. *Clinical Infectious Diseases* **2010**; 50(12):1611–1616.
62. **Villegas MV, Hartstein AI.** *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000, *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24(4):284-95.
63. **Kramer A, Schwebke I, Kampf G.** How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review, *BMC Infect Dis* **2006**; 6:130-7.
64. **Leung WS, Chu CM, Tsang KY, et al.** Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* **2006**; 129:102.

65. **Berg DE, Hershow RC, Ramirez CA, Weinstein RA.** Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:588.
66. **McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR.** Seasonal variation of Acinetobacter infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:1133.
67. **Fournier PE, Richet H.** The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:692.
68. **Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al.** Nosocomial Acinetobacter baumannii infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* **1998**; 129:182.
69. **Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al.** Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* **2005**; 31:649.
70. **Koulenti D, Tsigou E, Rello J.** Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **2017**; 36(11):1999-2006.
71. **Gündeş S, Vahaboğlu H.** Acinetobacter türleri ve Acinetobacter ile gelişen infeksiyonlar. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* **2003**; 6:147-56.
72. **Winn WJ, Allen S, Janda W et al** The nonfermentative Gram-negative bacilli, “Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, Sixth ed.”, Lippincott Williams an. **2017**
73. **Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, et al.** Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock* **2010**; 33:590.
74. **Doughari, H.J., Ndakidemi, P.A., Human, I.S., Benade, S.** The ecology, biology and pathogenesis of Acinetobacter spp.: an overview. *Microbes Environ.* **2011**; 26, 101–112.
75. **Manchanda V, Sanchaita S, Singh N.** Multidrug resistant acinetobacter. *J Glob Infect Dis.* **2010**; 2(3):291–304.
76. **Cerqueira GM, Kostoulas X, Khoo C, Aibinu I, Qu Y, Traven A, Peleg AY.** A Global Virulence Regulator in Acinetobacter baumannii and Its Control of the Phenylacetic Acid Catabolic Pathway. *The Journal of Infectious Diseases* **2014**; 210:46–55.
77. **Fiest SE, Arivett BA, Schmidt RE, et al.** Iron-Regulated Phospholipase C Activity Contributes to the Cytolytic Activity and Virulence of Acinetobacter baumannii. *PLoS One.* **2016**; 11(11):e0167068.
78. **Eraç B, Yılmaz FF, Limoncu MH, Öztürk İ, Aydemir Ş** Çok İlaça Dirençli Acinetobacter baumannii İzolatlarında Virülans Faktörlerinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul* **2014**; 48(1): 70-81.
79. **Piepenbrink KH, Lillehoj E, Harding CM, et al.** Structural Diversity in the Type IV Pili of Multidrug-resistant Acinetobacter. *J Biol Chem.* **2016**; 291(44):22924–22935.
80. **Maragakis LL1, Perl TM.** Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical Infectious Diseases* **2008**; 46:1254–63.
81. **Zarrilli R.** Acinetobacter baumannii virulence determinants involved in biofilm growth and adherence to host epithelial cells. *Virulence* **2016**; 7(4):367–368.
82. **Gaddy JA, Actis LA.** Regulation of Acinetobacter baumannii biofilm formation. *Future Microbiol.* **2009**; 4(3):273–278.

83. **Geisinger E, Isberg RR.** Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathog.* **2015**; 11(2):e1004691.
84. **Mohajeri P, Rezaei Z, Sharbati S, Rasi H, Rostami Z, Farahani A, Khodarahmi R.** Frequency of Adhesive Virulence Factors in Carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* Isolated from Clinical Samples in West of Iran. *Asian Journal of Biological Sciences* **2014**; 7(4): 158-164.
85. **Gheorghe I, Novais A, Grosso F, Rodrigues C, Chifiriuc MC, Lazar V, Peixe L.** Snapshot on carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Bucharest hospitals reveals unusual clones and novel genetic surroundings for blaOXA-23. *J Antimicrob Chemother.* **2015**; 70(4):1016-20
86. **Gallagher LA, Ramage E, Weiss EJ, Radey M, Hayden HS, Held KG, Huse HK, Zurawski DV, Brittnacher MJ, Manoil C.** Resources for genetic and genomic analysis of emerging pathogen *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* **2015**; 197(12):2027-35.
87. **Vila J, Pachon J.** *Acinetobacter baumannii* resistant to everything: what should we do? *Clin Microbiol Infect Dis* **2011**; 17(7):955-6.
88. **McConnell MJ, Actis L, Pachón J.** *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev* **2012**; 37: 130–155.
89. **Doi Y, Murray GL, Peleg AY.** *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med.* **2015**; 36(1):85–98.
90. **Héritier C, Poirel L, Nordmann P.** Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect.* **2006**; 12(2):123–130.
91. **Lopes BS, Amyes SG.** Role of ISAbal and ISAbal25 in governing the expression of blaADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *J Med Microbiol.* **2012**; 61(8):1103–1108.
92. **Adams-Haduch JM, Paterson DL, Sidjabat HE, et al.** Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**; 52(11):3837–3843.
93. **Turton JF, Ward ME, Woodford N, et al.** The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett.* **2006**; 258(1):72–77.
94. **Figueiredo S, Poirel L, Papa A, Koulourida V, Nordmann P.** Over-expression of the naturally occurring blaOXA-51 gene in *Acinetobacter baumannii* mediated by novel insertion sequence ISAbal9. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009**; 53(9):4045–4047.
95. **Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H.** OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2013**; 57(5):2121–2126.
96. **Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P.** Worldwide dissemination of the blaOXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* **2010**; 16(1):35–40.
97. **Chen Y, Zhou Z, Jiang Y, Yu Y.** Emergence of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in China. *J Antimicrob Chemother.* **2011**; 66(6):1255–1259.
98. **Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, et al.** Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Euro Surveill.* **2013**; 18(31):20547.
99. **Robledo IE, Aquino EE, Santé MI, et al.** Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother.* **2010**; 54(3):1354–1357.

100. **Rosales-Reyes R, Gayosso-Vázquez C, Fernández-Vázquez JL, et al.** Virulence profiles and innate immune responses against highly lethal, multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One*. **2017**; 12(8):e0182899.
101. **Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH.** Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*. **1993**; 57(1):138–163.
102. **Landman D, Kelly P, Bäcker M, et al.** Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother*. **2011**; 66(2):332–334.
103. **Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, et al.** Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii*-*coaceticus* complex. *J Clin Microbiol*. **2010**; 48(4):1132–1138.
104. **Jung J, Park W,** *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Microbiol. Biotechnol*. **2015**; 99:2533–2548.
105. **Doi Y, Arakawa Y,** 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis*. **2007**; 45, 88–94.
106. **Liou GF, Yoshizawa S, Courvalin P, Galimand M.** Aminoglycoside resistance by ArmA-mediated ribosomal 16S methylation in human bacterial pathogens. *J Mol Biol*. **2006**; 359(2):358–364.
107. **Yu YS, Zhou H, Yang Q, Chen YG, Li LJ.** Widespread occurrence of aminoglycoside resistance due to ArmA methylase in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. *J Antimicrob Chemother*. **2007**; 60(2):454–455.
108. **Doi Y, Adams JM, Yamane K, Paterson DL.** Identification of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* clinical strains in North America. *Antimicrob Agents Chemother*. **2007**; 51(11):4209–4210.
109. **Beceiro A, Llobet E, Aranda J, et al.** Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother*. **2011**; 55(7):3370–3379.
110. **Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, Hankins JV, Trent MS, Hancock RE.** The pmrCAB operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of lipid A. *Antimicrob Agents Chemot*. **2011**; 55(8):3743–51
111. **Moffatt JH, Harper M, Harrison P, et al.** Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. **2010**; 54(12):4971–4977.
112. **Park YJ, Hong DJ, Yoon EJ, et al.** Differences in Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Between Patients With and Without Prior Colistin Treatment. *Ann Lab Med*. **2018**; 38(6):545–554.
113. **Jacoby GA, Munoz-Price LS.** The new beta-lactamases. *N Engl J Med* **2005**; 352:380.
114. **Peleg AY, Adams J, Paterson DL.** Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**; 51:2065.

115. **Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al.** Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:3628.
116. **Superti SV, Martins Dde S, Caierão J, et al.** Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **2009**; 51:111.
117. **Fishbain J, Peleg AY.** Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:79.
118. **Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N.** Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol* **2004**; 27:21.
119. **Núñez ML, Martínez-Toldos MC, Bru M, et al.** Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis* **1998**; 30:421.
120. **Bergogne-Bérézin E, Towner KJ.** *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* **1996**; 9:148.
121. **Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D.** Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:758.
122. **Levin AS, Barone AA, Penço J, et al.** Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:1008.
123. **Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al.** Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:11.
124. **Falagas ME, Kasiakou SK.** Toxicity of Polymyxins: A Systematic Review of the Evidence from Old and Recent Studies. *Crit Care* **2006**; 10:27.
125. **Ni W, Han Y, Zhao J, et al.** Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2016**; 47:107.
126. **Özvatan T, Akalin H, Sınırtaş M, et al.** Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology* **2016**; 21:363.
127. **Rigatto MH, Vieira FJ, Antchevis LC, et al.** Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* **2015**; 59(10):6575-80
128. **Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al.** Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* **2006**; 53:274.
129. **Yang H, Lv N, Hu L, et al.** In vivo activity of vancomycin combined with colistin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a *Galleria mellonella* model. *Infect Dis (Lond)* **2016**; 48:189.
130. **Menegucci TC, Albiero J, Migliorini LB, et al.** Strategies for the treatment of polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Antimicrob Agents* **2016**; 47:380.
131. **Cai Y, Chai D, Wang R, et al.** Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67:1607.

132. **Itabashi S.** Clinical efficacy of prolonged (4 hour) drip infusion of meropenem against severe pneumonia. *Jpn J Antibiot* **2007**; 60:161.
133. **Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al.** Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2017**; 61(10): 22
134. **Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM.** Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*. **2011**; 1(2):66–85.
135. **Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T.** Community-acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **2007**; 26(12):857-68.
136. **Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al.** Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. **2007**; 45(5):1551–1555.
137. **Doi Y, Onuoha EO, Adams-Haduch JM, et al.** Screening for *Acinetobacter baumannii* colonization by use of sponges. *J Clin Microbiol*. **2011**; 49(1):154–158.
138. **Coyle JR, Kaye KS, Taylor T, et al.** Effectiveness and cost of implementing an active surveillance screening policy for *Acinetobacter baumannii*: a Monte Carlo simulation model. *Am J Infect Control*. **2014**; 42(3):283–287.
139. **Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, Arakawa Y.** New PCR-Based Open Reading Frame Typing Method for Easy, Rapid, and Reliable Identification of *Acinetobacter baumannii* International Epidemic Clones without Performing Multilocus Sequence Typing. *J Clin Microbiol*. **2014**; 52(8): 2925–2932.
140. **Traub, W.H.** *Acinetobacter baumannii* serotyping for delineation of outbreaks of nosocomial cross-infection. *J Clin Microbiol*. **1989**; 27 (12):2713-2716.
141. **Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J.** PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. **2000**; 6(12):635-43
142. **Koeleman JG, Stoof J, Biesmans DJ, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM** Comparison of amplified ribosomal DNA restriction analysis, random amplified polymorphic DNA analysis, and amplified fragment length polymorphism fingerprinting for identification of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. **1998**; 36(9):2522-9.
143. **Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F.** Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. **2005**; 43(9):4382-90.
144. **Diancourt L, Passet V, Nemec A, Dijkshoorn L, Brisse S.** The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One* **2010**; 5(4):e10034.
145. **Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell J E, Urwin R, et al.** Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**; 95: 3140–3145.
146. **Kempf M, Rolain JM.** Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**; 39:105–114.

147. **Dijkshoorn L., Aucken H., Gerner Smidt P., Janssen P., Kaufmann M. E., Garaizar J., et al.** Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J. Clin. Microbiol.* **1996**; 34:1519–1525.
148. **Van Dessel H, Dijkshoorn L, van der Reijden T, Bakker N, Paauw A, van den Broek P, et al.** Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* **2004**; 155:105–112.
149. **Zarrilli R, Pournaras S, Giannoulia M, Tsakris A,**“Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages,” *International Journal of Antimicrobial Agents* **2013**; 41(1):11–19.
150. **Gaiarsa S, Biffignandi GB, Esposito EP, Castelli M, Jolley KA, Brisse S, Sassera D, Zarrilli R.** Comparative Analysis of the Two *Acinetobacter baumannii* Multilocus Sequence Typing (MLST) Schemes. *Front Microbiol.* **2019**; 10: 930.
151. **Sinha M, Srinivasa H, Macaden R.** Antibiotic resistance profile & extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in *Acinetobacter* species. *Indian J Med Res.* **2007**; 126(1):63–67.
152. **Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al.** Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. *The Lancet* **2011**; 378(9808):2021–2027.
153. **Hamzeh AR, Al Najjar M, Mahfoud M.** Prevalence of antibiotic resistance among *Acinetobacter baumannii* isolates from Aleppo, Syria. *Am J Infect Control.* **2012**; 40(8):776–777.
154. **Eraksoy H.** Antibiyotik Direnci ve Direnç Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Infectious Diseases Special* **2011**; 4(1): 1-14.
155. Hastane Enfeksiyonları Bilimsel Danışma Kurulu, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Sağlıkta dönüşüm programı hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, Türkiye deneyimi **2011**; 14-17.
156. **Çetin ES, Kaya S, Pakbaş G ve Demirci M.** Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* **2007**; 14(2).
157. **Lin M. F., Lan C. Y.** Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *World J. Clin. Cases.* **2014**; 2:787–814.
158. **Özdem B, Gürel FÇ, Çelikkilek N, Balıkcı H, Açıkgöz ZC.** Çeşitli Klinik Örneklerden 2007-2010 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinin Antibiyotik Direnç Profilleri *Mikrobiyol Bul* **2011**; 45(3):526-534).
159. **Boral B.** İnvaziv Enfeksiyonlardan İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarındaki Direnç Genlerinin Kliniğe Yansıması Ve İzolatlar Arasındaki Klonal Yaygınlığın Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. **2015**.
160. **Munoz-Price LS, Weinstein RA.** *Acinetobacter* infection. *The New England Journal of Medicine* **2008**; 358(12): 1214–1281.
161. **Walther-Rasmussen J, Høiby N.** OXA-type carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2006**; 57(3):373–383.
162. **Tsakris A, Ikonomidis A, Pournaras S. et al.** VIM-1 metallo- β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases* **2006**; 12(6) 981–983,.

163. Di-Popolo A, Giannouli M, Triassi M, Brisse S, Zarrilli R. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme. *Clinical Microbiology and Inf.* **2011**;17(2):197-201
164. Mansour W, Poirel L, Bettaieb D, Bouallegue O, Boujaafar N, Nordmann P. Dissemination of OXA-23-producing and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Tunisia. *Microbial Drug Resistance* **2008**; 14(4):289–292.
165. Mammina C, Palma DM, Bonura C. et al., Epidemiology and clonality of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from an intensive care unit in Palermo, Italy. *BMC Research Notes*, **2012**; 20(5): 365
166. Zeka AN, Poirel L, Sipahi OR et al. GES-type and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *Journal of Antimicrobial Agents* **2013**; 41:11-19.
167. Abdar MH, Taheri-Kalani M, Taheri K, et al. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase genes in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections in Tehran, Iran. *GMS Hyg Infect Control.* **2019**; 14:Doc02.
168. Beriş FŞ, Budak EE, Gülek D, Uzun A, Çizmeçi Z, Mengeloğlu FZ, Direkel Ş, Çetinkol Y, Altıntop YA, Iraz M, Dal T, Coşkun SUS, Balcı PÖ, Kayman T, Çalışkan A, Yazıcı Y, Tosun İ, Ertürk A, Çiçek AÇ. Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Toplanan *Acinetobacter baumannii* izolatlarında beta-laktamaz gen sıklığı ve dağılımının araştırılması: Çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyoloji Bul.* **2016**; 50(4):511-521.
169. Sarikhani Z, Nazari R, Nateghi Rostami M. First report of OXA-143-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in Qom, Iran. *Iran J Basic Med Sci.* **2017**; 20(11):1282-1286.
170. Uwingabiye J, Lemnouer A, Roca I, et al. Clonal diversity and detection of carbapenem resistance encoding genes among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates recovered from patients and environment in two intensive care units in a Moroccan hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* **2017**; 26;6:99.
171. Savari M, Ekrami A, Shoja S, Bahador A. Plasmid borne Carbapenem-Hydrolyzing Class D β -Lactamases (CHDLs) and AdeABC efflux pump conferring carbapenem-tigecycline resistance among *Acinetobacter baumannii* isolates harboring TnAbaRs. *Microb Pathog.* **2017**; 104:310-317.
172. Alkasaby NM, El Sayed Zaki M. Molecular Study of *Acinetobacter baumannii* Isolates for Metallo- β -Lactamases and Extended-Spectrum- β -Lactamases Genes in Intensive Care Unit, Mansoura University Hospital, Egypt. *Int J Microbiol.* **2017**; 2017:3925868.
173. Zhang T, Wang M, Xie Y, et al. Active efflux pump adeB is involved in multidrug resistance of *Acinetobacter baumannii* induced by antibacterial agents. *Exp Ther Med.* **2017**; 13(4):1538–1546.
174. Telli M, Eyigör M, Korkmazgil B, Aydın N, Atalay MA. *Acinetobacter* spp. Klinik İzolatlarında Karbapenem Direncinin Moleküler Epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **2017**; 47(4):190-196.
175. Kulah C, Mooij MJ, Comert F, Aktas E, Celebi G, Ozlu N, Rijnsburger MC, Savelkoul PH, Characterisation of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak strains producing OXA-58 in Turkey. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**; 36, 114.
176. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B, Reijden Tv, Dijkshoorn L. Clonal diversity and high prevalence of OXA-58 among *Acinetobacter baumannii* isolates from blood cultures in a tertiary care centre in Turkey. *Infect Genet Evol.* **2013**; 16:447-8.

177. **Lee H, Yong D, Yum J.H, Roh K.H, Lee K, Yamane K, Arakawa Y, Chong Y.** Dissemination of 16S-rRNA, methylase-mediated highly amikacin resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Korea. *Diagn.Microbiol Infect.Dis* **2006**; 56:305-312.
178. **Seward RJ, Lambert T, Towner KJ.** Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* species. *J Med Microbiol* **1998**;47: 455-462.
179. **Kim JW, Heo ST, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Jeong YG, Kim SJ, Lee JC.** Characterization of *Acinetobacter baumannii* carrying blaOXA-23 , blaPER-1 and armA in a Korean hospital. *Clin Microbiol Infect.* **2008**; 14:716-718.
180. **Cho YJ, Moon DC, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Lee JC.** Genetic basis of resistance to aminoglycosides in *Acinetobacter*spp. and spread of *armA* in *Acinetobacter baumannii* sequence group 1 in Korean hospitals. *Diag.Microbiol.***2009**; 64(2):185-190
181. **Sarhaddi N, Soleimanpour S, Farsiani H , Mosavat A, Dolatabadi S, Salimizand H, Jamehdar SA.** Elevated prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with extensive genetic diversity in the largest burn centre of northeast Iran. *Journal of Glob. Antimicrob.Resist.* **2017**; 8 :60-66.
182. **Coyne S, Courvalin P, Pe´richon B.** Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* **2011**; 55(3):947–953.
183. **Angoti G, Bandehpour M, Goudarzi H, Hajizadeh M, Moghaddam MZ , Kouchaki A.** Detection of Efflux Pump Genes (*adeA*, *adeB*, *adeC* and *abeM*) in *Acinetobacter baumannii* Isolated from Hospitalize Patients, North-west of Iran. *Infect Epidemiol Med.* **2016**; 2(4): 8-1.
184. **Japoni-Nejad AR, Sofian M, Ghaznavi-Rad E.** Molecular detection of AdeABC efflux pump genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and their contribution in imipenem resistance. *Iran South Med. J.* **2014**; 17(5):815-823.
185. **Tomaschek F, Higgins PG, Stefanik D, Wisplinghoff H, Seifert H.** Head-to-Head Comparison of Two Multi-Locus Sequence Typing (MLST) Schemes for Characterization of *Acinetobacter baumannii* Outbreak and Sporadic Isolates. *PLoS One.* **2016**;11(4):12.
186. **Pournaras S, Dafopoulou K, Franco MD, Zarkotou O, Dimitroulia E, Protonotariou E, Zarrilli R, Tsakris A.** Greek Study Group on *Acinetobacter* Antimicrobial Resistance. Predominance of international clone 2 OXA-23 producing-*Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Greece, 2015: results of a nationwide study. *Int J Antimicrob Agents.* **2017**; 49(6):749-753
187. **Mezzatesta ML, D'Andrea MM, Migliavacca R, Gian T, Gona F, Nucleo E, Fugazza G, Pagani L, Rossolini GM, Stefani S.** Epidemiological characterization and distribution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Clin Microbiol In.* **2012**; 18: 160–166
188. **D'Arezzo, S, Capone, A, Petrosillo, N, Visca, P, and on behalf of GRAB.** Epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* related to European clonal types I and II in Rome (Italy). *Clin Microbiol Infect.* **2009**; 15:347–357.
189. **Da Silva G, Dijkshoorn L, van der Reijden T, van Strijen B, Duarte A.** Identification of widespread, closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European clone II. *Clin Microbiol Infect.* **2007**; 13:190–197.
190. **Iacono M, Villa L, Fortini D et al.** Whole-genome pyrosequencing of an epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain belonging to the European clone II group. *Antimicrob Agents Chemother.* **2008**;52: 2616–2625.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Feride AKIŞ
Doğum Tarihi ve Yeri : 12.02.1983, MERSİN
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Huzurevleri Mah. 77051 Sk. Dış Kapı No:12 Erciyes
Suit Apt. Kat:1, Daire:3 Çukurova/Adana
Telefon : 0 (505) 716 0506
E posta : dr.feride.akis@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: : Gülnar Alanboğaz Sağlık Ocağı
: Sorgun 3 Nolu Sağlık ocağı
: Sorgun 2 Nolu ASM
: Kadışehri 2 Nolu ASM
: Sivas 1 Nolu 112 İstasyonu
: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim
Dalı, Adana

Dernek Üyelikleri : Klinik Mikrobiyoloji Uzmanları Derneği

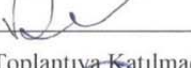
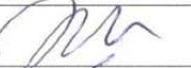
Yabancı Dil : İngilizce

EK-1: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
76	13 Nisan 2018

KARAR NO 36- Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Fatih Köksal yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Feride Akış tarafından yürütülmesi öngörülen "İnvaziv Enfeksiyonlardan İzole Edilen Çoklu İlaç Dirençli Acinetobacter Türlerinde Direncin Moleküler Karakterizasyonu, Suşlar Arası Klonal İlişkinin PFGE (Pulse Field Gel Electrophoresis) ve MLST (Multi Locus Sequencing Typing) ile Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22