



**T. C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER*  
*BAUMANNII* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ  
DURUMLARININ BELİRLENMESİ VE KARBAPENEMAZ  
DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Osman KARABAY**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Fahriye EKŞİ**

**Gaziantep  
2019**



T.C  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER  
BAUMANNII SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ  
DURUMLARININ BELİRLENMESİ VE KARBAPENEMAZ  
DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Osman KARABAY  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep  
2019

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII*  
SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMLARININ BELİRLENMESİ  
VE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Osman KARABAY

Tez Savunma Tarihi: 14.01.2019  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

**Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL**  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Fahriye EKŞİ**  
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi**

**Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Prof.Dr. Fahriye EKŞİ**

**Prof.Dr. Ayşen BAYRAM**

**İmzası**  


## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.01.2019

Osman KARABAY

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, eğitim ve öğretimime çok büyük katkı sağlayan, tezimin hazırlanma sürecinde bana destek veren çok düşünceli ve çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Fahriye EKŞİ'ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince yardımlarını, ilgi ve emeklerini hiç esirgemeyerek bana destek veren başta sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL' e, sayın Prof. Dr. Yasemin ZER hocalarıma,

Tez çalışmamda kullandığım hasta örnekleri temin etmemde bana yardımcı olan sayın Uz. Dr. Mehmet Sait YILDIRIM hocama,

*Acinetobacter baumannii* kontrol suşlarını bize gönderen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zeynep GÜLAY hocama ve doktora öğrencisi Ayşe Nur SARI'ya,

Ayrıca yüksek lisans eğitimim süresince bana her konuda destek olan başta eşim Çiğdem KARABAY, oğlum Musab KARABAY, kızım Yüstra KARABAY ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Osman Karabay

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                              | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                                                              | i            |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                                                           | ii           |
| <b>KISALTMALAR VE SİMGELER</b>                                                               | iv           |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                                                                         | vi           |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                                                                         | vii          |
| <b>ÖZET</b>                                                                                  | 1            |
| <b>ABSTRACT</b>                                                                              | 2            |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                                                      | 3            |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                                     | 5            |
| 2.1 Hastane Enfeksiyonları                                                                   | 5            |
| 2.2. <i>Acinetobacter</i> Cinsi                                                              | 6            |
| 2.2.1. Tarihçe ve Sınıflandırılması                                                          | 6            |
| 2.2.2. Türlerin Tanımlanması                                                                 | 7            |
| 2.2.3. <i>Acinetobacter</i> spp. Morfolojik Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri       | 8            |
| 2.2.4. <i>Acinetobacter</i> spp. Epidemiyoloji                                               | 9            |
| 2.2.5. <i>Acinetobacter</i> spp. Patogeneze ve Virülans                                      | 10           |
| 2.2.6. <i>Acinetobacter</i> spp. Enfeksiyonları                                              | 11           |
| 2.2.7. <i>Acinetobacter</i> spp. Enfeksiyonlarında Tedavi                                    | 12           |
| 2.2.7.1. Kullanılan antibiyotikler                                                           | 12           |
| 2.2.7.1.1. Sulbaktam                                                                         | 12           |
| 2.2.7.1.2. Karbapenemler                                                                     | 13           |
| 2.2.7.1.3. Sefalosporinler                                                                   | 13           |
| 2.2.7.1.4. Aminoglikozidler                                                                  | 13           |
| 2.2.7.1.5. Polimiksinler                                                                     | 14           |
| 2.2.7.1.6. Tigesiklin                                                                        | 14           |
| 2.2.7.1.7. Kinolonlar                                                                        | 15           |
| 2.3. Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Sorunu                                             | 15           |
| 2.4. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları | 16           |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.1. Çoklu İlaç Direnç Mekanizmaları                                                    | 16 |
| 2.4.2. İlaça Özgü Direnç Mekanizmaları                                                    | 17 |
| 2.5. Hastane Enfeksiyonlarının Tanısında Moleküler Yöntemlerin Önemi                      | 23 |
| 2.6 Real Time PCR                                                                         | 23 |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                                 | 24 |
| 3.1. <i>A. baumannii</i> İzolatlarının Tanımlanması                                       | 24 |
| 3.2. <i>A. baumannii</i> İzolatlarının Duyarlılık Durumlarının Belirlenmesi               | 24 |
| 3.3. Karbapenem dirençli izolatların belirlenmesi                                         | 26 |
| 3.4. PCR İle OXA-grup Genlerinin Araştırılması                                            | 27 |
| 3.4.1. <i>A.baumannii</i> DNA İzolasyonu                                                  | 27 |
| 3.4.2. Real Time PCR ile OXA-23-grup, OXA-51-grup ve OXA-58-grup Genlerinin Araştırılması | 28 |
| 3.4.3. PCR ile OXA-24-grup Geninin Araştırılması                                          | 29 |
| 3.4.3.1. PCR işlemlerinde kullanılan master mix: Probe PCR Mix                            | 29 |
| 3.4.3.2. PCR işlemleri                                                                    | 29 |
| 3.4.3.3. Termal Protokol                                                                  | 30 |
| 3.4.3.4 PCR Sonrası Agaroz Jel Hazırlama, Yürütme ve Görüntüleme                          | 30 |
| 3.4.3.4.1. Agaroz Jel Hazırlama                                                           | 30 |
| 3.4.3.4.2. Agaroz Jel Yürütme ve Görüntüleme                                              | 30 |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                        | 33 |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                        | 39 |
| <b>6. SONUÇ</b>                                                                           | 45 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                                                       | 47 |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>                                                                        | 63 |
| <b>9. EKLER</b>                                                                           | 64 |

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|                                                 |                                                |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | :Amonyum sülfat                                |
| AK                                              | :Amikasin                                      |
| BOS                                             | :Beyin omurilik sıvısı                         |
| Bp                                              | :Baz çifti                                     |
| CAZ                                             | :Seftazidim                                    |
| CİP                                             | :Siprofloksasin                                |
| CLSI                                            | :Clinical and Laboratory Standards Institute   |
| CN                                              | :Gentamisin                                    |
| CRO                                             | :Seftriakson                                   |
| CT                                              | :Kolistin                                      |
| ÇİD                                             | :Çoklu ilaç direnci                            |
| dk                                              | :Dakika                                        |
| DNA                                             | :Deoksiribo Nükleik asit                       |
| EMB                                             | :Eosine Metilen Blue Agar                      |
| FDA                                             | :Food and Drug Administration                  |
| FEP                                             | :Sefepim                                       |
| GN                                              | :Gram negatif                                  |
| HE                                              | :Hastane enfeksiyonu                           |
| İMP                                             | :İmipenem                                      |
| KCl                                             | :Potasyum klorür                               |
| kDa                                             | :Kilo dalton                                   |
| KNS                                             | :Koagülaz negatif stafilokok                   |
| KVC                                             | :Kardiyo vasküler cerrahi                      |
| LPS                                             | :Lipopolisakkarit                              |
| MEM                                             | :Meropenem                                     |
| MgCl <sub>2</sub>                               | :Magnezyum klorür                              |
| MİK                                             | :Minimum inhibitör konsantrasyon               |
| mL                                              | :Mililitre                                     |
| mM                                              | :mili molar                                    |
| mRNA                                            | :Messenger ribonükleik asit                    |
| NCBI                                            | :National Center for Biotechnology Information |

|         |                              |
|---------|------------------------------|
| NET     | :Netilmisin                  |
| nm      | :Nanometre                   |
| OXA     | :Okzasilinaz                 |
| PBP     | :Penisilin bağlayan protein  |
| PCR     | :Polimeraz zincir reaksiyonu |
| pH      | :Hidrojenin gücü             |
| PIP     | :Piperasilin                 |
| PVC     | :Poli Vinil Klorür           |
| Rpm     | :Dakikada devir sayısı       |
| rRNA    | :Ribozomal ribonükleik asit  |
| Sn      | :Saniye                      |
| SXT     | :Trimetoprim-Sulfametoksazol |
| TAK     | :Trakeal aspirat kültürü     |
| TGC     | :Tigesiklin                  |
| Tm      | :Hipokloröz asit             |
| Tris-Cl | :(Hidroksimetil) Aminometan  |
| tRNA    | :Taşıyıcı ribonükleik asit   |
| TSI     | :Üç şekerli demirli besiyeri |
| TZP     | :Piperasilin tazobaktam      |
| UV      | :Ultra viyole                |
| YB      | :Yoğun bakım                 |
| YBÜ     | :Yoğun bakım ünitesi         |
| µg/ml   | :Mikrogram/mililitre         |
| µl      | :Mikrolitre                  |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                | <u>Sayfa</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tablo 2. 1. <i>Acinebacter</i> 'lerin sınıflandırılması.                                                       | 6            |
| Tablo 2. 2. <i>Acinetobacter</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri.                                          | 10           |
| Tablo 2.3. Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri.                                                        | 22           |
| Tablo 2.4. Hastane enfeksiyonu etkenlerinin tiplendirme yöntemleri.                                            | 23           |
| Tablo 3. 1. <i>Acinetobacter</i> spp. izolatları için CLSI 2018'in önerdiği MİK değerleri.                     | 25           |
| Tablo 3. 2. <i>Acinetobacter</i> izolatları için FDA kriterine göre Tigecycline MİK değerleri.                 | 26           |
| Tablo 3. 3. <i>Acinetobacter</i> spp. CLSI 2018 kriterlerine göre antibiyotik zon çapları.                     | 27           |
| Tablo 4. 1. Örnek Türü Dağılımı.                                                                               | 33           |
| Tablo 4. 2. Örneklerin izole edildiği birimler ve dağılım oranları.                                            | 34           |
| Tablo 4. 3. <i>A. baumannii</i> izolatlarının otomatize sistemle yapılan antibiyotik duyarlılık durumları.     | 35           |
| Tablo 4. 4. Genotiplendirilen izolatların antibiyotik duyarlılık durumları.                                    | 36           |
| Tablo 4. 5. <i>A. baumannii</i> izolatlarında saptanan <i>bla<sub>OXA</sub></i> gen dağılımı                   | 37           |
| Tablo 4. 6. <i>A. baumannii</i> izolatlarında saptanan OXA beta-laktamaz genlerinin kliniklere göre dağılımı   | 38           |
| Tablo 4. 7. <i>A. baumannii</i> izolatlarında saptanan OXA beta-laktamaz genlerinin örnek türüne göre dağılımı | 38           |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                   | <u>Sayfa</u> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|
| Şekil 3.1. Gradient strip test çalışma görüntüsü (Çalışmamızdan). | 27           |
| Şekil 3. 2. OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Çalışmamızdan).             | 32           |
| Şekil 3. 3. OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Devamı).                    | 32           |
| Şekil 3. 4. OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Devamı).                    | 32           |



## ÖZET

### KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER BAUMANNII* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMLARININ BELİRLENMESİ VE KARBAPENEMAZ DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Osman KARABAY

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

Ocak 2019, 62 sayfa

*Acinetobacter baumannii* hastane enfeksiyonlarına ve salgınlara sebep olan antibiyotiklere karşı çoğul direnç geliştirebilen önemli bir patojendir. Bu çalışmada Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesinin çeşitli kliniklerindeki hasta örneklerinden bir yıllık süre içerisinde izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi, imipenem ve meropenem'e dirençli olan suşlarda karbapenem direncine sebep olan sınıf D beta-laktamaz (OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58) direnç genlerinin PCR yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda Haziran-2016 Haziran-2017 tarihleri arasında Gaziantep Kamu Hastaneler Birliğine bağlı Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında klinik örneklerden izole edilen 157 *A. baumannii* suşu otomatik bakteri identifikasyon sistemi BD Phoenix™ (BD Phoenix™ ID & AST System. ABD) ile tanımlandı ve antibiyotik duyarlılık durumları belirlendi. Otomatik cihazla imipenem ve meropeneme dirençli olduğu saptanan 50 suşun bu antibiyotiklere duyarlılık durumları disk difüzyon ve gradient strip yöntemi ile de değerlendirildi. Aynı suşlarda PCR yöntemiyle genotipik olarak karbapenem direncine sebep olan *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-24</sub> gen bölgeleri araştırıldı. Otomatik sistemle antibiyotik direnç durumları belirlenen 157 *A. baumannii* izolatındaki direnç durumlarına bakıldığında amikasin'e 113'ünde (%72), sefepim'e 148'inde (%94.3), seftazidim'e 148'inde (%94.3), seftriakson'a 155'inde (%98.7), gentamisin'e 139'unda (%88.5), imipenem'e 145'inde (%92.4), meropenem'e 142'sinde (%90.4), netilmisin'e 153'ünde (%97.5), piperasilin'e 149'unda (%94.9), piperasilin tazobaktam'a 149'unda (%94.9), tigesiklin'e 89'unda (%56.1), trimethoprim sulfametazol'e 126'sında (%80.3) direnç saptandı. En az direnç oranının 5 (%3.2) suş ile kolistine karşı olduğu gözlemlendi. OXA-51 ve OXA-23 genleri tüm izolatlarda pozitif, OXA-24 16 (%32) suшта pozitif bulunurken OXA-58 hiçbir suшта saptanmadı. Direnç genleri ve mekanizmalarının bilinmesi hem hastaların tedavilerinin yönlendirilmesi hem de epidemiyolojik verilerin oluşturulmasından dolayı önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58

## ABSTRACT

### DETERMINATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE AND INVESTIGATION OF CARBAPENEMASE RESISTANCE GENES IN *ACINETOBACTER BAUMANNII* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES

Osman KARABAY

Master of Science Thesis, Department of Medical Mikrobiology

Supervisor: Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

January 2019, 62 pages

*Acinetobacter baumannii* is an important pathogen that can develop multiple resistance to antibiotics that cause hospital infections and epidemics. In this study, Gaziantep Determination of antibiotic resistance status of *A. baumannii* strains isolated from patient samples in various clinics of Dr. Ersin Arslan Training Research Hospital in one year period. Class D beta-lactamase (OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58) resistance genes aimed to investigate by PCR method. Therefore, in our study between June-2016 June-2017, connected to the Union of Gaziantep Public hospitals, 157 *A. baumannii* strains isolated from clinical specimens in the central laboratory of Dr. Ersin Arslan education and research hospital were identified with BD Phoenix™ (BD Phoenix™ ID & AST System. USA) and antibiotic susceptibility was determined.

The sensitivity of 50 strains is determined to be resistant to imipenem and meropenem by the automated device was evaluated by disc diffusion and Gradient strip method. The same strains, gene regions *bla*<sub>OXA-51</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-24</sub> that caused carbapenem resistance were investigated genotypically by PCR method. By the automatic system antibiotic resistance when looking at resistance rates of 157 *A. baumannii* isolates status were determined. Amikacin 113 (72%), cefepime 148 (94.3%), ceftazidim 148 (94.3%), ceftriaxone 155 (98.7%), gentamycin 139 (88.5%), imipenem 145 (92.4%), meropenem 142 (90.4%), netilmisin 153 (97.5%), piperacillin 149 (94.9%), piperacillin tazobactam 149 (94.9%), tigecycline 89 (56.1%), trimethoprim sulfamethazole 126 (80.3%) were found. Minimum resistance rate of 5 (3.2%) with strain was observed to be colistin. OXA-51 and OXA-23 genes were positive in all isolates. OXA-24 was positive in 16 (32%) strains, and OXA-58 was not detected in any strain. Knowledge of resistance genes and mechanisms is important because of both directing the treatment of the patients and the formation of epidemiological data.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Acinetobacter* cinsi bakteriler son 30 yılda büyük taksonomik değişikliklere uğramıştır. *Acinetobacter baumannii* bu cins içerisindeki en önemli türdür ve dünyadaki sağlık kurumları için en önemli patojenlerden biri haline gelmiştir. Son 15 yılda antibiyotik direnç oranlarının artması ile birlikte klinik olarak önemi de artmıştır. Bu özellik onu mevcut antibiyotik kullanımını tehdit eden ana mikroorganizmalardan biri haline getirmiştir (1).

Son zamanlarda, bilinen tüm antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* suşlarının raporları artmış olup bu durum uluslararası sağlık hizmetleri ve yerel yönetimleri için sıkıntı ve endişe verici bir gelişme olduğunu göstermektedir (1). *A. baumannii*'nin önemi onun direnç profilinin artış göstermesinin yanında özellikle hastane ortamlarında uzun süreler boyunca canlı kalması ve böylece hastane kaynaklı enfeksiyon kapasitesinin artmasıdır (1).

Bu bakteri, genellikle en duyarlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları hedef alır. Hastane kaynaklı pnömoni, *A. baumannii*'nin neden olduğu en yaygın enfeksiyon olarak kabul edilmektedir, ancak daha yakın zamanlarda bildirilen merkezi sinir sistemi, deri ve yumuşak doku ve kemiği içeren enfeksiyonlar da hastaneler ve sağlık kurumları için oldukça sorunlu hale gelmiştir (1).

*Acinetobacter* enfeksiyonları hastane içinde, hastaneler arasında, hatta ülkeler arasında salgınlara neden olmaları açısından önemlidir. Aynı türden izolatlar arasında klonal ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan moleküler tiplendirme yöntemleri epidemiyolojik bilgiler eşliğinde değerlendirilmekte ve izolatların iki aynı veya farklı kaynaktan köken aldıkları kabul edilmektedir (2). Dirençli suşlar arasındaki klonal ilişkinin belirlenmesiyle epidemik izolatlar, sporadik veya endemik olanlardan ayrılmakta, salgınla ilişkili suşlar belirlenmekte, salgının kapsamı, kaynak ve rezervuarı hakkında bilgi sağlanabilmektedir. Ayrıca salgınlara ait veri bankaları oluşturulabilmekte, herhangi bir yer ve zaman içindeki enfeksiyonun özellikleri tanımlanabilmektedir (3). Bu yöntemler enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğini artırmaktadırlar.

*A.baumannii* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç, kromozomal veya plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretimidir. Karbapenem grubundaki antibiyotiklere karşı oluşan direncin sebepleri, porin ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler, sınıf B ya da sınıf D beta-laktamazları kodlayan genlerin elde edilmesiyle ilişkilidir. *A.baumannii*'de karbapenem direncine sebep olan en yaygın beta-laktamaz tipi kazanılmış oksasilineazlardan bazıları OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-58 ve OXA-143 enzimleridir. Bunun yanında OXA-51 tipi doğal oksasilineazın aşırı üretimi ile birlikte diğer OXA enzimleriyle beraber bir araya geldiğinde yüksek seviyede karbapenem direncine sebep olmaktadır. OXA enzimlerini ortaya çıkarılmasında fenotipik testler yetersiz ve güvenilirliğinin bulunmamasıyla birlikte bu enzimlerin ortaya çıkarılmasında moleküler yöntemler kullanılarak kesin sonuçlar elde edilebilmektedir (4, 5).

Bu çalışmada Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesinin çeşitli kliniklerindeki hasta örneklerinden bir yıllık süre içerisinde izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi, imipenem ve meropenem'e dirençli olan suşlarda karbapenem direncine sebep olan sınıf D beta-laktamaz (OXA-23, OXA-24, OXA-51, OXA-58) direnç genlerinin PCR yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Hastane Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonu Latince hastalık anlamına gelen “nosos”, tedavi anlamına gelen “komeion” ve hastane anlamına gelen “nosocomeion” kelimelerinden türetilmiş olup “nozokomiyal enfeksiyon” teriminden gelmektedir. 11 Mayıs 2005 tarihli Resmi Gazete’de yürürlüğe girmiş olan “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği”nde hastane enfeksiyonu yataklı tedavi kurumlarında sağlık hizmetleriyle ilişkili gelişen bütün enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır (6).

Hastane enfeksiyonu (HE) Tıp literatürün de ve uygulamada yaygın olarak; “değişik nedenlerle hastaneye yatan bir hastada, hastaneye başvurduğunda kişide bulunmayan, kuluçka döneminde olmayan ve hastaneye yattıktan 48-72 saat geçtikten sonra gelişen veya taburcu olduktan sonra 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar” olarak tanımlanmaktadır (7).

Son yıllarda tıp alanındaki teknolojik ilerlemelere bağlı olarak tanı ve tedavi amaçlı girişimsel uygulamalardaki artış, uygun olmayan antibiyotik kullanımı, immün sisteminin zayıfladığı durumlar HE riskinin artmasına sebep olmaktadır (8, 9).

Hastane enfeksiyonlarının en yaygın olarak gözlemlendiği klinikler arasında ilk sıralarda yoğun bakım üniteleri (YBÜ) gelmektedir. YBÜ’de yatan hastalar tüm hastaların %5-10’luk kısmını oluşturmakla beraber bütün hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %20-25’lik kısmı bu birimlerde gelişir (10). Yine YBÜ’de gözlenen hastane enfeksiyonlarının yaklaşık %54’ünün ölüm ile sonuçlandığı dikkate alınacak olursa bu enfeksiyonların önlenmesinin hayati öneme sahip olduğu açık bir şekilde görülmektedir (11).

*Acinetobacter*’ler, hastane koşullarında uzun süre canlı kalabilmeleri, deri ve mukozaya kolaylıkla kolonize olabilmeleri sayesinde hastalıklara ve ölümlere neden olarak HE içinde önemli bir yer tutmaktadır. *A. baumannii*’nin sebep olduğu enfeksiyonlar sonucunda antibiyotiklere gelişen direnç de önemli sorunlar yaratmaktadır.

## 2.2. *Acinetobacter* Cinsi

### 2.2.1. Tarihçe ve Sınıflandırılması

*Acinetobacter* cinsinin tarihçesi 1911'de, Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck'in topraktan izole ettiği kalsiyum asetat içeren bir ortamda zenginleştirmesi ile elde edilen ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilen bu bakteri günümüze kadar en az 15 farklı isimle anılmıştır.

Mevcut cins ataması, *Acinetobacter* (Yunanca ακίνητο [akinetos], yani: hareketli olmayan), Brisou ve Prevot tarafından 1954 yılında *Akromobacter* cinsinin içinde hareketli olmayan mikroorganizmaları hareketlilerden ayırmak için teklif edildi. 1968 yılında, bu cins ataması daha yaygın kabul gördü. Baumann ve ark. ilk olarak tam bir liste yayınladı ve listelenen farklı türlerin tek bir cinse ait olduğu sonucuna vardı, bu *Acinetobacter* isminin ilk önerildiği isim olmuştur. Fenotipik özelliklere dayanan farklı türlerde daha fazla alt sınıflandırma yapılamadı (12).

Bütün bu keşiflerden sonra, 1971'de *Moraxella* ailesi içerisinde *Acinetobacter* cinsinin resmi olarak onaylanmasıyla sonuçlandı (1).

*Acinetobacter* cinsi içerisinde, ilk olarak Bergey'in Sistematik Bakteriyoloji El Kitabının 1974 baskısında, *Acinetobacter calcoaceticus* tek tür olarak listelenmiştir (1). Taksonomik verilere dayanarak, *Acinetobacter* cinsinin üyeleri *Gamma proteobacteria* sınıfı içinde *Moraxellaceae* ailesi olarak sınıflandırılması gerektiği belirtilmiş ve bu aile içerisinde, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* cinsleri bulunmaktadır (1, 13).

**Tablo 2. 1.** *Acinetobacter*'lerin sınıflandırılması.

|                                     |
|-------------------------------------|
| Kingdom (Alem): Bacteria            |
| Phylum (Şube): Proteobacteria       |
| Class (Sınıf): Gamma Proteobacteria |
| Order (Takım): Pseudomonadales      |
| Family (Aile): Moraxellaceae        |
| Genus (Cins): Acinetobacter         |

### 2.2.2. Türlerin Tanımlanması

Fenotipik yöntemlerden Bouvet ve Grimont tarafından DNA-DNA hibridizasyon yöntemini kullanarak, *Acinetobacter* cinsi içinde 12 genomik tür tanımlamışlardır. *Acinetobakterler*'i bu tanımlamadan sonra 37, 41 ve 44°C'de üreyebilme, jelatin hidrolizi, 14 farklı karbon kaynağını kullanabilme, glukozdan asit üretimi gibi özellikler ekleyerek tanımlamayı basitleştirmişlerdir (14). Fakat bu yöntemler rutin mikrobiyoloji laboratuvarları için meşakatli uygulamalardır. Bunun yanında bu laboratuvarlarda diğer bakterilerin identifikasyonu için kullanılan fenotipik testler, *Acinetobacter* türlerini ayırt etmede güvenilir değildir. *Acinetobacter*'lerin tanımlanmasında kullanılan manuel ve otomatize ticari testlerden API 20NE, VITEK 2, Phoenix ve MicroScan WalkAway ile elde edilen sonuçlarında güvenirliliği sorgulanmaktadır. Bu otomatize sistemlerde *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 13TU ve *Acinetobacter* genomik tür 3, *A. baumannii* olarak tanımlandırılmıştır (15-19). Epidemiyolojik ve klinik olarak yapılan birçok çalışmalarda *Acinetobacter* türlerini tanımlamada güvenilir yöntemler kullanılmadığı için, *A. baumannii* denildiğinde; *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 13TU ve *Acinetobacter* genomik tür 3 birlikte anlaşılmalıdır.

Genotipik yöntemlerden DNA fragman tanımlama yöntemlerinden ribotiplendirme, amplifiye 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi (ARDRA), tRNA halka parmak izi, AFLP ile yüksek rezolüsyonlu parmak izi analizi tekniklerini ihtiva etmektedir. Son yıllarda AFLP ve ARDRA (PCR-RFLP) en fazla tercih edilen doğrulama yöntemleridir (14, 20).

AFLP fazla rağbet gören bir analiz olmasının yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar; uygulanan yöntemlerin zor olması, bu analiz yöntemlerinin uygulanmasının beceri ve dikkatli bir standardizasyona gereksinim duyması ve kullanılan malzemelerin pahalı olmasıdır (14, 21).

Genotipik testlerden DNA sekans esasına dayalı tanımlamada 16S ribozomal RNA geni en fazla rağbet gören uygulamalardandır. Bu uygulamada 16S rDNA benzerlik oranının %97 olması hedeflenir. Bu oranın altında kalan türler benzer ya da farklı olabilir. Bunların ayrımı için de DNA-DNA hibridizasyonu yöntemine başvurulmalıdır (21, 23, 24).

Başka genotipik testlerden biri de Küme spektrometri esasına dayalı yöntemlerdir. Dört saatten daha kısa zamanda sonuç vermesi önemli bir avantajdır (25). MALDI-TOF MS de çok kısa bir zaman aralığında sonuç alınabilen diğer bir yöntemdir (26).

### 2.2.3. *Acinetobacter* spp. Morfolojik Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

*Acinetobacter*'ler 35-37°C'de optimum üreme koşullarına sahip, oksidaz testi negatif nonfermentatif, katalaz testi pozitif, indol testi negatif, hareketsiz, nitratları indirgeyemeyen, kesin aerob gram negatif mikroskobik canlılardır. Flajellaları yoktur, fimbriaları vardır. Üç şekerli demirli (TSI) besiyeri ve oksidatif fermentatif besiyerinde asit oluşturmazlar (27).

*Acinetobacter* cinsi bakteriler yaklaşık 1-1,5µmX1,5-2,5 µm boyutlarında, mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan koyun kanlı agar, eozin metilen blue (EMB), triptik soy agar ve Mc Conkey besiyerlerinde kolay ürerler. Mc Conkey besiyerlerinde laktoz negatif koloniler oluşturlar. Glikozu oksitlerler. Koyun kanlı agarda 0,5-2 mm çapında, şeffaf veya opak kabarık koloniler oluşturlar ve *A. haemolyticus* hariç diğer *Acinetobacter*'ler hemoliz yapmazlar (28, 29, 30).

*A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi kolonileri *Enterobacteriaceae*'ye benzemektedir. Bakteri kültürü, 18 saat 37C°'de bekletildikten sonra 1.5-3 mm çapında koloniler üretirken diğer *Acinetobacter* türlerinin çoğu daha küçük ve daha yarı saydam koloniler üretir. *Enterobacteriaceae*'nin aksine, *A.calcoaceticus-A.baumannii* kompleksi'nin dışındaki bazı *Acinetobacter* türleri McConkey agar da büyümeyebilir (1).

Doğal ortamdan ve klinik örneklerden bu bakterilerin izole edilmesinde kullanılabilen seçici ve ayırt edici besiyerleri geliştirilmiştir. Bu amaçla diğer mikroorganizmaların üremelerini inhibe eden bromkrezol moru, safra tuzları, laktoz, maltoz şekerlerini içeren Herellea agar, vankomisin, sefsulodin, sefradin gibi antibiyotikleri içeren Leeds *Acinetobacter* Medium ve Holton's agar kullanılmaktadır (31, 32).

*Acinetobacter*'ler arasında en fazla ve klinik olarak problemlere sebebiyet veren türü *A. baumannii*'dir. Normal laboratuvar şartlarında, metabolik özelliklerine göre *Acinetobacter* 'ler arasında tür ayrımı yapılmaktadır. Glukozu oksitleyen ve hemoliz

yapma özelliğini göstermeyen, 44 °C’de çoğalabilen türler *A. baumannii* olarak isimlendirilmişlerdir (30).

#### 2.2.4. *Acinetobacter* spp. Epidemiyoloji

*Acinetobacter*’ler canlılıklarını koruyabilmek için ihtiyaç duyduğu gereksinimlerini minimum seviyede tutarak çoğu ortam şartlarında ve besinlerde çürükçül yaşam formunda bulunarak yaşayabilen, dünyada geniş alanlarda salgınlara neden olan fırsatçı bir patojendir. *Acinetobacter*’ler diğer mikroorganizmalara karşılaştırıldığında, kurak ortama dayanıklı olmaları, farklı sıcaklık ve pH ortamlarında canlılıklarını sürdürebilmektedirler. *Acinetobacter*’ler pastörize sütlerden, donmuş gıdalardan, dökümhanelerden, PVC ve camdan, musluklardan, kapı kolu, klavyeden, hastane ortamı ve havası dikkate alındığında peritoneal diyaliz maddelerinden, kullanılmış veya kontamine enjeksiyonlardan, anjiyografi kateterinden, ventilatörlerden, laringoskoplardan, kontamine eldivenlerden, hasta yastık ve çarşaflarından bulaşabilir. Ayrıca solunum tedavisi solusyonlarından yüksek oranda arttığı ve salgınlara yayılmasına yol açtığı gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle koltukaltı, perine bölgesi gibi yerler başta olmak üzere cildin normal florasında bulunmakta ve sağlıklı kişilerin %25’nin derilerinde *Acinetobacter* türleri taşıdığı düşünülmektedir (31, 33, 34).

Bu bakteri hastanelerde tedavi amaçlı yatmakta olan hastalardan ve bunlara ait kültür örneklerinden izole edilmektedir. Bazı yoğun bakım birimlerindeki hastaların çıkartılarında çoklu ilaç direncine sahip olan bakteriler tespit edilmiş trakeostomili hastaların %45 civarında bu bakteriye rastlanılmıştır. Cilt kolonizasyonu oranlarının fazla olması hasta tedavisi sırasında çalışan personelinin kontamine olmasına ve bu bakterinin devamlı olarak yayılmasına sebep olmaktadır (30, 31).

2016 yılı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu’nda karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*’nin %72.38’lik sürveyans ile ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir (36).

2016 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde hastane enfeksiyonu olarak tanımlanmış olan 669 mikroorganizmadan %23’ünün *Acinetobacter* türleri olduğu, karbapenem direncinin %98.7, kolistin direncinin de %0.6 olduğu bildirilmiştir (37).

**Tablo 2. 2.** *Acinetobacter* türlerinin biyokimyasal özellikleri (35).

| TEST              | <i>A. calcoaceticus</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>A. haemolyticus</i> | <i>A. junii</i> | <i>A. johnsonii</i> | <i>A. Iwoffii</i> | <i>A. radioresistens</i> |
|-------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-----------------|---------------------|-------------------|--------------------------|
| 37°'de Üreme      | +                       | +                   | +                      | +               | -                   | +                 | +                        |
| 41°'de Üreme      | -                       | +                   | -                      | +               | -                   | -                 | -                        |
| 44°'de Üreme      | -                       | +                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Jelatin Hidrolizi | -                       | -                   | +                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Glukozdan asit    | +                       | +                   | D                      | -               | -                   | D                 | D                        |
| Hemolysis SBA     | -                       | -                   | +                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| trans-Akonitat    | +                       | +                   | D                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| β-Alanin          | +                       | +                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| DL-4-Aminobutirat | +                       | +                   | +                      | D               | D                   | D                 | +                        |
| L-Arginine        | +                       | +                   | +                      | +               | +                   | D                 | -                        |
| Azelat            | +                       | +                   | -                      | -               | -                   | +                 | +                        |
| Sitrat            | +                       | +                   | +                      | D               | +                   | -                 | -                        |
| Glutarat          | +                       | +                   | -                      | -               | -                   | -                 | +                        |
| L-Histidine       | +                       | +                   | +                      | +               | -                   | -                 | -                        |
| DL-Laktat         | +                       | +                   | -                      | +               | +                   | +                 | +                        |
| D-Malat           | -                       | +                   | +                      | +               | D                   | D                 | -                        |
| Malonat           | +                       | +                   | -                      | -               | D                   | -                 | +                        |
| Histidin          | -                       | -                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| L-Fenilalanin     | +                       | D                   | -                      | -               | -                   | -                 | +                        |
| Fenilasetat       | +                       | D                   | -                      | -               | -                   | +                 | +                        |
| Sukroz            | -                       | -                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Nitrat            | -                       | -                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Mannitol          | -                       | -                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Ksiloz            | D                       | D                   | D                      | D               | D                   | D                 | D                        |
| DNaz              | -                       | -                   | -                      | -               | -                   | -                 | -                        |
| Üre               | D                       | D                   | D                      | D               | D                   | D                 | D                        |

Son yıllarda *Acinetobakter*'ler ılıman iklim koşullarına sahip coğrafyalarda giderek yaygınlaşan hastane enfeksiyonlarına sebep olan ortak bir problem olarak ortaya çıkmaktadır (38).

#### 2.2.5. *Acinetobacter* spp. Patogenez ve Virülans

*Acinetobacter* cinsine ait olan bakterilerin geçmiş yıllarda düşük virülans potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Fakat güçlü yeni antimikrobiyal ajanların kullanılmaya başlanması ve hastanelerde, özellikle yoğun bakım ünitelerinde invaziv prosedürlere

bağlı olarak dirençli toplum ve hastane kökenli *Acinetobacter* infeksiyonlarının prevalansında artış görülmektedir. Toplum kökenli fulminan *Acinetobacter* pnömonisinin görülmesi bu organizmaların bazen yüksek patojeniteye sahip olabildiğini ve invaziv hastalığa yol açabileceğini göstermektedir (39).

*Acinetobacter*'ler sitoplazmik zarın etrafını saran bir dış zar bulunmaktadır. Bu dış membrandaki hidrofobik lipit A, kor tabakası ise hidrofilik O antijeninden meydana gelmektedir. Lipit A bakteriye endotoksin özellik kazandırır. Bakterinin dış membranında proteinler yer almakta ve proteinler sayesinde hücre duvarında maddelerin giriş çıkışları denetlenmektedir (40).

*Acinetobacter* cinsi bakterilerin hastalık yapabilme yeteneği düşük olmasına karşın virulanstan sorumlu faktörler de vardır;

1. Çevre yüzeylere adezyon piliyle ve biyofilm oluşturarak yapışmak suretiyle kolonize olmaktadır. Biyofilm ilişkili protein biyofilm oluşumu ve idamesinde gerekmektedir. Ayrıca hücreye bağlanmayı da sağlamaktadır. Biyofilm bakteriyi kuruluğa karşı koruyan önemli bir etmendir (41).
2. Dış membran proteini A sağlam bir biyofilm oluşumu, epitele tutunma gibi durumlar için gerekmektedir. Ayrıca hücre içine girdiğinde sitokrom c ve apoptoz uyarıcı faktör salınmasını uyarak apoptozu başlatmaktadır. Alternatif kompleman yolağının inhibitörü olan faktör H'ye bağlanmayı kolaylaştırmaktadır (42).
3. K1 kapsül ile kompleman aktivasyonu önlenmekte ve fagositoz geciktirilmektedir. Suşların yaklaşık 1/3'ü kapsül üretmektedir (43).
4. "Acinetobactin" adı verilen demir yükleyen siderofor olması nedeniyle uzun süre demir bulunmayan ortamda yaşayabilmektedir (44).
5. Fimbria çevreye adezyon ve canlı dokularda kolonizasyon için gerekmektedir (40).

#### **2.2.6. *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonları**

*Acinetobacter* türlerinin toplum kökenli enfeksiyonlar oldukça nadirdir, hastane kökenli fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar. Tüm doku ve organlarda cerehatlı enfeksiyonlara sebebiyet verirler. *Acinetobacter* spp. içerisinde tehlikeli klinik tablolara yol açan tür *A.*

*baumannii*'dir. En fazla hastane kaynaklı pnömoniye sebep olurlar (35). *Acinetobacter* 'lerin sebep olduğu diğer enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, menenjit, endokardit, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları, kreatit, sinüzit ve peritonit olarak sayılabilir.

### **2.2.7. *Acinetobacter* spp. Enfeksiyonlarında Tedavi**

*Acinetobacter* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır. En fazla kullanılan kombinasyon, düşük direnç seviyesi ve in vitro sinerji etki etmesinden dolayı imipenem ve amikasin'dir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında karbapenemler, sulbaktam ve kolistin en etkili olan antibiyotikler olarak görülmektedir. Karbapenemlere orta seviyede direnç gösteren, *A. baumannii*'ye karşı in vitro uygulamalarda rifampisin ile kolistin kombinasyonu sinerjik bulunmuştur. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında imipenem ile rifampin klinik kullanımda etkili olduğu görülmüştür (45, 46).

Seftazidim ve aminoglikozid kombinasyonu ile imipenem ve siprofloksasin kombinasyonunda *Acinetobacter* enfeksiyon tedavilerinde kullanılabilir. Sulbaktam; *Acinetobacter* türlerine bakterisid etkilidir. Sefaperazon ve sulbaktam veya imipenem ve sulbaktam kombinasyonu özellikle *A. baumannii* enfeksiyonu tedavisinde etkilidir (45, 47).

Klinik çalışmalarda tigesiklinin geniş spektrumlu beta laktamaz sentezleyen Gram negatif bakterilere ve çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* cinsi bakterilere karşı in vitro olarak etkinliği fazladır. Aynı zamanda yakın tarihlerde tigesikline karşıda direnç geliştiği belirtilmiştir (48, 49).

#### **2.2.7.1. Kullanılan antibiyotikler**

##### **2.2.7.1.1. Sulbaktam**

Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam) *Acinetobacter* türlerine karşı antibakteriyel etkiye sahiptir. Sulbaktamın etkisi diğer iki ajandan fazladır ve bu nedenle kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Sulbaktamın, *Acinetobacter* ve *Bacteroides* türlerine karşı klinik olarak intrinsek antimikrobiyal aktivitesi bulunmaktadır (47).

#### 2.2.7.1.2. Karbapenemler

İmipenem ve meropenem karbapenem grubunda bulunan antibiyotiklerdir. Karbapenemler kimyasal özellik bakımından beta laktam türevi antibiyotiklerdir. Penisilinlerden ayrı olarak, C1 atomuna bir kükürt atomu bağlanmış buna da bir tiazolidin halkası eklenmiştir. 6- transhidroksimetil grubunun varlığı birçok beta-laktamaz türüne karşı molekülün direncini sağlar. Karbapenemler, başta penisilin bağlayıcı protein 2 (PBP2) olmak üzere PBP1A, PBP1B, PBP3, PBP4 ve PBP5'e bağlanarak hücre duvar sentezini engellerler (50).

Karbapenemler antibiyotik türleri arasında en geniş spektrumlu olan antibiyotiklerdir. İmipenemin Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler için post-antibiyotik etkisi saptanmıştır (50).

#### 2.2.7.1.3. Sefalosporinler

Bu grupta yer alan antibiyotikler hücre duvar sentezinde yer alan PBP'lere bağlanarak sentezi bozarlar ve uygulanan dozdan bağımsız olarak bakterileri öldürücü etki gösterirler. Sefalosporinler beş kuşak altında sınıflandırılırlar. Birinci kuşaktan beşinci kuşağa gidildikçe Gram negatif etkinlikte artış görülmektedir. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim, sefaperazonun sulbaktamla kombinasyonu ve dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim *Acinetobacter* enfeksiyonlarında etkilidirler (51, 52).

Seftazidim, aminotiazolil grubu yarı sentetik bir üçüncü kuşak sefalosporindir. Antipsödomonal etkinliği ön plandadır. Tüm vücut sıvılarında dağılımı oldukça iyidir. Duyarlı *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılabilir. Bunun yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek oranlarda direnç bildirilmiştir (53).

#### 2.2.7.1.4. Aminoglikozidler

*Acinetobacter*'lerde aminoglikozid direncine sebebiyet veren aminoglikozid modifiye edici enzimler rol almaktadır. Bu enzimler içerisinde fosfotransferazlar, nükleotidiltransferazlar, asetiltransferazlar bulunmaktadır (54).

Aminoglikozidler, *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Joshi ve ark. aminoglikozidler arasında en az dirence sahip ajanın amikasin olduğunu belirtmişlerdir (55).

#### 2.2.7.1.5. Polimiksinler

Polimiksinler 1947 yılında keşfedilen bir antibiyotik grubu olup, bu grupta polimiksin A, B, C, D ve E olmak üzere beş farklı kimyasal bileşik yer almaktadır. Klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir. Kolistinin hedef yeri hücre zarıdır. Katyonik bir peptid olan kolistin ile Gram negatif bakterilerin dış zarındaki anyonik lipopolisakkarit (LPS) molekülleri elektrostatik etkileşime girerler ve hücre zarında düzensizliğe sebep olurlar. Kolistin magnezyum ve kalsiyum iyonlarının yerini değiştirerek hücre zarında defermasyona sebep olarak mikroorganizmanın ölümüne sebep olurlar. Kolistin konsantrasyona bağımlı olarak etki göstermektedir (56).

Kolistinin akciğer parankimine, plevral kaviteye, BOS'a ve kemiğe geçişi zayıftır. BOS/serum konsantrasyon oranı sadece 0.05'tir. Bununla beraber, intratekal kolistin ile tedavi edilmiş, santral sinir sistemi enfeksiyonları da bildirilmektedir (57).

Kolistin son yıllarda tüm dünyada gittikçe sıklığı artan panrezistan *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türü bakterilerin neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonlarda adeta bir kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır (56).

Kolistine karşı gelişen ve artmasından korkulan direnç sorunu, diğer antibiyotiklerle kombine kullanımını gündeme getirmiştir. Klinik veriler geriye dönük çalışmalara dayanmaktadır. Çok ilaca dirençli *A. baumannii* için yapılan in vitro çalışmalarda kolistin ve imipenem; kolistin, imipenem ve rifampisin kombinasyon'larının sinerjik etki gösterdiği belirlenmiştir (58).

#### 2.2.7.1.6. Tigesiklin

Tigesiklin Gram negatif, aerobik Gram pozitif ve anaerobik patojenlere karşı etkinlik gösterir. Ayrıca tigesiklin karbapenemaz üreten *Acinetobacter* suşlarına karşıda etkili bulunmuştur (59). Ancak *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Providencia* spp. ve *Morganella* spp. bakterilerinde tigesikline karşı azalmış duyarlılık veya direnç gösterilmiştir (60).

Yapılan medikal çalışmalarda polimikrobiyal cilt, yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin tek başına etkili olduğu görülmüştür. Sitokrom P450 enziminden bağımsız olarak etki gösterdiğinden ilaç etkileşimi azdır

(59). Dirençli suşlara rağmen tigesiklinin, imipenem dirençli ve ÇİD suşları da kapsayacak şekilde *A. baumannii* suşlarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir (61).

#### **2.2.7.1.7. Kinolonlar**

Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini direkt olarak inhibe eden tek antimikrobiyal gruptur. Kinolonlar bakterilerde DNA replikasyonu için gerekli olan DNA-giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimleri ile etkileşime girer, DNA'nın replikasyonu ve RNA-polimeraz enziminin DNA'ya bağlanarak mesajcı ribonükleik asit (mRNA) oluşturmaları engellenir, sonuçta da nükleik asit sentezi durur. Etkileri konsantrasyona bağımlı bakterisidaldir. Ofloksasin, levofloksasin ve siprofloksasin, *Acinetobacter* spp. türlerine etki gösterir. Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kombine tedavide siprofloksasin sıklıkla kullanılan bir ajandır. Fakat günümüzde dirençli kökenler ön plandadır (62).

### **2.3. Antibiyotiklere Karşı Gelişen Direnç Sorunu**

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımının çoğalması, yoğun bakım birimlerinde yatan ve immünsüpresif hasta sayısının çoğalması, gıda sanayisinde antibiyotik kullanımı gibi sebeplerden dolayı mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Antibiyotiklerin gereksiz ve gelişmiş kullanım ile toplumsal ve hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde problemleri beraberinde getirmektedir. Direnç probleminin en fazla görüldüğü yerler ilaç kullanımının fazlalığı nedeniyle hastaneler olmaktadır (36, 63).

Antibiyotik direnci; bir bakterinin verilen antibiyotik karşısında üremesinin ya da öldürücü etkisi karşısında yaşamını devam ettirmesidir. Bu mikroskobik canlıların antibiyotiklere karşı direnci değişik sebeplerden oluşabilir. Bu sebepler doğal direnç, kazanılmış direnç ve çevre koşullarına bağlı olarak gelişen direnç şeklinde sayılabilir (64, 65).

*Acinetobacter* cinsi mikroorganizmaların birden fazla ilaca dirençli olmaları, genetik varyasyonlar sayesinde antibiyotiklere karşı çabuk direnç geliştirebilmektedir. Son zamanlarda karbapenem duyarlı ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapan *A. baumannii* izolatlarında 40'dan fazla direnç geni saptanmış ve bu suşların genetik değişkenliği gösterilmiştir. Bu özelliği sayesinde bu mikroorganizma antibiyotik baskısı

sürdüğü müddetçe çeşitli direnç mekanizmalarından yararlanma yeteneği vermektedir (66). Geçmiş yıllarda birçok antibiyotiğe karşı hassas olan bir bakteri iken bugün çoklu dirençli bir bakteri haline gelmişlerdir. Direnç oluştururken değişik mekanizmalardan yararlanmaktadırlar ve aynı suşlarda birden fazla direnç mekanizması bulunabilmektedir (67, 68). Birçok bölgede *Acinetobacter* türleri aminoglikozidlere, sefalosporinlere, florokinolonlara dirençli bulunmuşlardır. Sonuç olarak ampirik tedavi problemleri de beraberinde getirmiştir (68).

#### **2.4. *Acinetobacter* Enfeksiyonlarında Kullanılan Antibiyotiklerin Direnç Mekanizmaları**

*A. baumannii*'de ilaç direnç mekanizmaları; çoklu ilaç direncinden sorumlu mekanizmalar ve antibiyotiklere özgü direnç mekanizmaları olmak üzere iki temel gruba ayrılabilir (69). *A.baumannii*'nin kendiliğinden mevcut ve kazanılmış direnç mekanizmaları sıklıkla beta-laktamaz üretimi, aminoglikozidlere karşı modifikasyon enzimi üretimi, kinolonların bağlanma yerindeki değişiklikler, aktif pompa ve hücre duvar kanallarındaki (porinler) değişikliklerdir. Bu direnç mekanizmalarının bir veya daha fazlasının bir arada olması kimi zaman tüm ilaçlara karşı olmak üzere yüksek düzeyde ilaç direncine yol açar.

##### **2.4.1. Çoklu İlaç Direnç Mekanizmaları**

Gram negatif (GN) bakterilerin membranları gram pozitiflere oranla daha kompleks bir yapıya sahiptir. Çoğunluğu hidrofilik özellikte olan beta-laktam grubu antibiyotikler lipid yapıdaki hücre mebranından ancak 'outer membrane protein' (OMP) adı verilen porlar yoluyla geçerek hücre içine girebilirler Beta-laktam antibiyotikler porin C ve porin F adlı 2 kanal aracılığıyla, imipenem, bunlara ek olarak D2 proteini adı verilen özel bir porin aracılığıyla hücre içine girebilir (70). Porin F ve porin C proteinlerindeki mutasyon imipenem dışındaki beta-laktamlara dirençli kılabilmektedir (70, 71).

*A. baumannii*'nin ilaç direncinde, gerek TetA, TetB ve ChI gibi ilaca özgü pompa sistemlerinin gerekse çoklu ilaç direncine yol açan aktif ilaç pompa sistemlerinin önemli yeri vardır (72). *Escherichia coli*'deki AcrAB-TolC ve *P. aeruginosa*'daki MexAB-OprM çoklu direnç pompa sistemlerinin de bağlı olduğu RND protein ailesinin üyesi olan AdeABC (*Ade Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* pompa sistemi), *A. baumannii*'nin çoklu ilaç direncinde etkilidir (73, 74).

## 2.4.2. İlaça Özgü Direnç Mekanizmaları

### Aminoglikozidler

Streptomisin ribozomun 30S alt ünitesine, diğer aminoglikozidler hem 30S hem de 50S alt ünitelerine bağlanarak, mRNA (mesajcı ribonükleik asit) daki genetik bilginin yanlış okunmasına yol açar, bakterinin protein sentezini durdurur veya yanlış protein sentezletir. Aerop gram-negatif basillere bakterisidal etki gösteren aminoglikozidlerin gram pozitif bakterilere etkisi kısıtlıdır. Antibiyotik konsantrasyonu arttıkça bakterisidal etki artar. Dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarında kombine tedavide kullanılmaktadır (76).

Bakteriler, aminoglikozidlere karşı asetiltransferaz, fosfotransferaz ve nükleotidil transferaz gibi inaktive edici enzimlerle direnç geliştirebilirler. *Acinetobacter baumannii*'de genellikle kombinasyonlar halinde bulunan bu enzim grupları plazmidler, transpozonlar ya da sınıf-1 integronlarla bağlantılıdır (77). Bu genlerin ekspresyonu farklı aminoglikozidlere karşı değişken duyarlılıklara yol açar. Amikasin ve netilmisin sadece asetilazlar tarafından inaktive edildikleri, diğer enzimlere dirençli oldukları için aminoglikozidler içinde en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahiptirler (78).

### Tetrasiklinler

Tetrasiklinlere karşı dirençte ilk mekanizma efluks pompa sistemleridir. *Acinetobacter* türlerinde bu dirençten TetA ve TetB genleri sorumlu olup, TetA tetrasiklin, TetB ise hem tetrasiklin hem de minosiklin direncine yol açmaktadır. Bunun dışında ribozomal koruma sistemi olarak adlandırılan, mutasyonlar sonucunda tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliklerin olduğu farklı bir direnç mekanizması daha bulunmaktadır (69). Tigesikline karşı gelişen direnç ise AdeABC efluks pompa sistemi aracılığıyla gerçekleşmektedir (79).

### Kinolonlar

Bakterilerde DNA (deoksi-ribonükleik asit) sentezi için gerekli topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV ile reaksiyona göstererek DNA replikasyonunu durdururlar. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etkili kinolon grubu antibiyotiklerin gram pozitif ve gram negatif bakterilerdeki birincil hedefi değişiktir. Gram pozitiflerde primer hedef topoizomeraz IV, Gram negatif mikroorganizmalarda ise DNA girazdır (60).

Dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının kombine tedavisinde siprofloksasin ve levofloksasin kullanılmaktadır. Bakteriler, geçirgenlikte azalma, efluks pompa sistemleri, DNA-giraz ve topoizomera IV enzim mutasyonlarıyla kinolonlara karşı direnç geliştirebilir (62).

### **Beta-laktamlar**

*A. baumannii*'ye karşı en etkili beta-laktam antibiyotikler seftazidim, piperasilin ve karbapenemlerdir (62). Beta-laktam antibiyotiklere karşı dört farklı mekanizma ile direnç gelişmektedir; antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi, penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) değişiklikler, efluks pompasının aktive olması ve beta-laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması. Beta-laktam antibiyotiklerin  $\beta$ -laktam halkasındaki amid bağlarını inhibe ederek antibakteriyel etkisini yok eden enzimler beta-laktamaz olarak adlandırılır (80).

Beta-laktamazların ayırımında genel olarak Bush-Jacoby-Medeiros ve Ambler sınıflandırılmaları tercih edilmektedir. Ambler beta-laktamazları moleküler yapılarına göre ayırırken, Bush, Jacoby ve Medeiros biyokimyasal özellikler ve substrat türüne göre sınıflandırır. Ambler sınıflandırması göre:

**Sınıf A:** Penisilinleri hidrolize eder, aktif bölgelerinde serin aminoasiti taşırlar.

**Sınıf B:** Metallobetalaktamazlardır, etki edebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektirir.

**Sınıf C:** Sefalosporinazlardan oluşur, kromozomal AmpC geni sayesinde kodlanmaları sebebiyle AmpC enzimler olarak da adlandırılırlar.

**Sınıf D:** Oksasilini hidroliz eden serin beta-laktamazlardan oluşur.

Bush, Jacoby ve Medeiros 1995 yılında biyokimyasal farklılıkları ve substrat türlerine göre beta-laktamazları 4 gruba ayırmışlardır (81).

**Grup 1:** İndüklenebilir enzimlerdir. Bazıları kromozomal enzimlerdir ancak plazmidlerce de kodlanan ve *Enterobacteriaceae* arasında transmisyon yoluyla aktarılabilmektedir Kromozomal AmpC enzimleri, plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 beta-laktamazları bu grupta yer alır. *Salmonella* dışında hemen

tüm gram-negatif bakterilerde grup 1 beta-laktamazlar'lar bulunur. Moleküler olarak sınıf C' de yer alırlar. Sulbaktam ve klavulanik asitten etkilenmezken aztreonam ve kloksasilin tarafından inhibe edilirler. Karbapeneme duyarlıdırlar. Bu enzimler bakteri tarafından düşük düzeyde sentezlenirken ortama bir penisilin ya da sefalosporin eklenmesiyle enzim sentezi indüklenir, birkaç yüz kat artış gösterebilir (82). İndükleyici beta-laktamın ortamdan uzaklaşmasıyla sentez tekrar bazal düzeylere iner. Ancak doğada bu enzimleri sürekli yüksek düzeyde sentezleyen mutant suşlar bulunur. Bu suşların enfeksiyonları sırasında indükleyici bir antibiyotik kullanılması duyarlı bakterilerin ortadan kalkması ve dirençli mutant suşların çoğalmasıyla sonuçlanır. Bu suşların hastane mikroflorasına yerleşmesi hastane enfeksiyonu epidemilerine yol açabilir (82, 83).

**Grup 2:** Moleküler sınıf olarak A ve D'de yer alan bu grup; penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre 6 alt gruba ayrılır (84).

**2a.** Penisilini hidrolize eden, klavunat ile inhibe olan enzimler. *S. aureus*, *B. cereus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanan enzimler bu gruptadır (81).

**2b:** Penisilin ve sefalosporinleri hidrolize eden, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı beta-laktamazlardır (82). *Enterobacteriaceae* ailesinde yaygın olarak bulunan plazmid kontrolündeki “geniş spektrumlu” TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri bu gruptadır. Genellikle *E.coli* izolatlarında ampisilin ve amoksisilin direncine sebebiyet veren TEM-1 beta-laktamaz, *Enterobacteriaceae* üyelerinin yanı sıra *Haemophilus*, *Vibrio* ve *Neisseria* gibi diğer mikroorganizmalarda da mevcuttur. SHV-1 beta-laktamaz, *K.pneumoniae* izolatlarında rastlanılır (85, 86).

TEM-1, TEM-2, CARB-5, ve SHV-like enzimleri penisilinaz aktivitesi göstermektedirler. ACE-1, ACE-2, ACE-3 ve ACE-4 enzimleri ise sefalosporinaz ve bir miktar penisilinaz aktivitesine sahiptirler. Fakat aztreonam, seftazidim ve sefotaksiimi hidrolize edici aktiviteleri yoktur. En güçlü aktiviteleri sefaloridin ve ACE-4 hariç sefradine karşı görülmektedir. ACE-1 en geniş etkili sefalosporinazdır.

**2be:** Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar olarak adlandırılan bu enzimler, TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlere 1-4 aminoasit değişikliği ile geliştirilen yeni TEM- ve SHV- enzimleridir (85). *Klebsiella* ve *E.coli* suşlarında yaygın görülür. Seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve aztreonam gibi geniş spektrumlu beta laktamlara etkili olup klavulanik asit gibi beta laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar. Bu grubun bir üyesi olan PER-1 enzimi ilk kez Türkiye’den bildirilen bakteriyel izolatlarda tespit edilmiştir (87, 88).

**2br:** TEM-30 dan TEM-36’ya kadar olan TEM enzimleri ile TRC-1 enzimini kapsar. Klavulanik asitten etkilenmeyen geniş spektrumlu beta-laktamazlardır.

**2c:** Karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimleri içerir. *Moraxella catarrhalis*’in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *Aeromonas hydrophilia*’nın ER-1enzimi, *V.cholerae*’nın SAR-1 enzimi ile PSE-1, PSE-3, PSE-4 beta-laktamazları bu gruptadır.

**2d:** Oksasilini penisilinlerden daha çabuk hidrolize yapmalarından dolayı oksasilinazlar diye adlandırılan bu grup amoksisilin, metisilin, cefaloridin ve cefalotini hidrolize ederler. OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51 olarak 4 temel gruba ayrılırlar.

İlk olarak 1985’de Edinburgh’da bir kan kültüründen izole edilen imipenem dirençli bir *A.baumannii* izolatında gösterilen ARI-1 enziminin imipenem ve azlosilini hidrolize edebilirken sefuroksim, seftazidim ve sefotaksime etkisiz olduğu tespit edildi (89). Plazmid kaynaklı olduğu düşünülen ARI-1 enzimi daha sonra OXA-23 olarak isimlendirildi. OXA-23 ana grubunda OXA-27 ve OXA-49 alt grupları da bulunmaktadır. *Acinetobacter baumannii*’nin karbapenem direncinden sorumlu en sık mekanizma OXA-23 varlığıdır (90).

OXA-24 grubu; OXA-25, OXA-26, OXA-40 subgruplarını içermektedir. OXA-24 ve OXA-25 varyantları İspanya’da karbapenem dirençli *A.baumannii*’de bildirilmiştir. İlk olarak Fransa’daki bir salgın sırasında identifiye edilen OXA-58, İspanya, Romanya, İngiltere, İtalya, Arjantin, Avusturya, Türkiye ve Kuveyt gibi ülkelerden de bildirilmiştir. OXA-24 kromozomal kaynaklıyken, OXA-23 ve OXA-58 genlerinin bir kısmının plazmidten izole edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (91). OXA-58’in *A. baumannii*’ye yerleştiğinde karbapenemlere karşı hassaslığı azaltıp, aşırı sentezlenmesi neticesinde de yüksek karbapenem direncine sebebiyet verdiği bildirilmiştir (92).

*A. baumannii* OXA-51 benzeri enzim kümesine ait doğal sınıf D oksasilinaz üretir. Bu enzimi bulunduran *A.baumannii*'nin hemen hemen tüm suşlarında doğal yapı olmasına rağmen diğer *Acinetobacter* türlerinde bulunmazlar (93, 94)

**2e:** Klavulanik asitle inhibe olan sefalosporinazlardır (81).

**2f:** Karbapenemleri hidrolize eder, klavulanik asitle inhibe olurlar (81).

**Grup 3c:** Güçlü sefalosporinaz etkiye sahip olup karbapenemlere zayıf etkilidirler. Bu grupta *Legionella gormanni* 'nin metallo-beta-laktamaz enzimi yer almaktadır (95, 96).

**Grup 4:** Klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazlardır. Yapıları ve molekül sınıfı henüz belirlenmemiştir.

Hastane enfeksiyonlarında sorun olarak en sık karşılaşılanlar; Grup 1 kromozomal beta-laktamazlar, Grup 2 geniş spektrumlu beta laktamazlar ve Grup 3 beta-laktamazlarıdır. Bir bakteride birden çok direnç mekanizması, birden çok beta laktamaz enzimi olabilir. Kromozomal ve plazmid kökenli beta laktamazlar bazen bir arada bulunabilir.

**Tablo 2.3.** Beta-laktamaz grupları ve genel özellikleri (97).

| Beta – laktamaz grubu | Alt Grup  | Moleküler sınıf (Ambler) | Substrat                                              | Özellik                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                     |           | C                        | Sefalosporinler                                       | Çoğunlukla Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler (ancak plazmitte de kodlanabilir) Klavulanik asitle inhibe olmaz |
| 2                     |           | A,D                      |                                                       | Birçoğu klavulanik asitle inhibe olur.                                                                                      |
|                       | 2a        | A                        | Penisilinler                                          | Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar                                                                               |
|                       | 2b        | A                        | Penisilinler, Sefalosporinler                         | Çoğunlukla Gram-negatif bakterideki geniş spektrumlu betalaktamazlar (TEM-1,TEM-SHV-1)                                      |
|                       | 2be       | A                        | Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu Sefalosporinler | Oksiimmunosefalopsporin ve monobetalaktamlara direnç oluşturan geniş spektrumlu betalaktamazlar (GSBL)                      |
|                       | 2br       | A                        | Penisilinler                                          | İnhibitörlere dirençli TEM(IRT) betalaktamazlar                                                                             |
|                       | 2c        | A                        | Penisilinler                                          | Karbenisilini hidroliz eden Enzimler                                                                                        |
|                       | 2d        | D                        | Penisilin, Oksasilin                                  | Oksasilini hidroliz eden Klavulanik asit ile az inhibe olurlar                                                              |
|                       | 2e        | A                        | Sefalosporinler                                       | Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar                                                                           |
|                       | 2f        | A                        | Penisilin, Sefalosporin, Karbapenemler                | Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgedeserin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler                         |
| 3                     | 3a,3b, 3c | B                        | Karbapenemler dahil bir çok beta-laktam               | Metallo-Beta-laktamazlar                                                                                                    |
| 4                     |           | -                        | Penisilinler                                          | Diğer gruplara girmeyen dizileri belirlenmemiş                                                                              |

## 2.5. Hastane Enfeksiyonlarının Tanısında Moleküler Yöntemlerin Önemi

Hastaneye yatan hastaların yakalandıkları hastane enfeksiyonları dirençli mikroorganizmaların yayılmasına ve artmasına, mortalite, morbidite ve masrafları arttırmamasından dolayı koruma ve kontrol önemlidir.

Moleküler mikrobiyolojik yöntemler nozokomiyal enfeksiyonların yayılma yollarını, enfekte olma mekanizmalarını belirlenmesinde katkı sağlamıştır. Nozokomiyal enfeksiyonlarının teşhisinde mikrobiyolojide değişik fenotipik ve genotipik metotlar uygulanmaktadır (Tablo 2.4). Birbirleri ile aynı olan kolonilerin varlığını veya yokluğunu belirleyen moleküler teknikler enfeksiyonların yayılımını saptamada oldukça etkilidir. Moleküler teknikler enfeksiyonların hızlı teşhisinde, kökenlerin belirlenmesinde ve klonal benzerliklerinin ortaya konmasında, antibiyotik direncinin belirlenmesinde, enfeksiyonların takibinde, hastane enfeksiyonları epidemiyolojisi konusunda yeni yaklaşımlar meydana koymuştur (98).

**Tablo 2.4.** Hastane enfeksiyonu etkenlerinin tiplendirme yöntemleri (99).

| 1.Fenotipik Metotlar             | 2.Genotipik Metotlar                                         |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| a. Biyotipleme                   | a. Plazmid analizi                                           |
| b. Serotipleme                   | b. Kromozomal DNA'nın restriksiyon enzim analizi: RFLP, PFGE |
| c. Antibiyotik duyarlılık patemi | c. Ribotipleme                                               |
| d. Bakteriyofaj tiplendirme      | d. Polimeraz zincir reaksiyonu temelli yöntemler             |
| e. Bakteriyosin tiplendirme      | f. "Mikroarray"-DNA "chip" teknolojisi                       |
| f. Protein analizi               |                                                              |

## 2.6 Real Time PCR

DNA'nın çoğaltılmasını ve ürünlerinin tek bir tüpte belirlenmesine imkan tanıyan popüler bir yöntemdir (100). Gen anlatımının analizini değiştiren bu yöntem ile geleneksel PCR yöntemi ve gen analizi birleştirilmiştir. PCR çoğaltımını görünür hale getiren ve monitorize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın olusan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemidir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başkanlığının 20.06.2016 tarih ve 2016/188 karar numarası ile etik kurul izni alınmıştır. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından YLT.16.31 proje numarası ile desteklenmiştir. Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2016-Haziran 2017 yılları arasında Gaziantep Kamu Hastaneler Birliğine bağlı Merkez Mikrobiyoloji laboratuvarına uygun koşullarda gönderilen hasta örneklerinden (kan, bronko alveolar lavaj, trakeal aspirat, idrar, yara, plevral mayi ve BOS gibi) izole edilen 157 *A. baumannii* suşu çalışmaya dahil edildi. Bu 157 suş içerisinde imipenem ve meropenem'e dirençli ve randomize olarak seçilen 50 *A. baumannii* suşunda OXA-23-grup, OXA-51-grup ve OXA-58-grup genleri real time PCR ile, OXA-24-grup direnç geni ise optimize PCR yöntemi ile araştırıldı. Aynı hastalardan elde edilen *A. baumannii* suşlarından yalnızca biri çalışmaya dahil edildi.

#### 3.1. *A. baumannii* İzolatlarının Tanımlanması

Hastalardan alınan idrar örnekleri %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye) ve EMB agar'a (GBL, Türkiye), diğer örnekler %5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolata agar besiyerine (RTA, Türkiye) ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Kan kültürü örnekleri otomatize kültür sisteminde (BD BACTECT™ FX blood culture system, ABD) inkübe edildi. Otomatize kültür sisteminde üreme olan örnekler cihazın uyarı vermesinden sonra %5 koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerine ekimi yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Üreyen bakterilerden oksidaz negatif, non-hemolitik, katalaz testi pozitif kolonilerden yayma preparat yapıldı, mikroskopta incelenen örneklerden Gram negatif kokobasil görüntüsünde olan kolonilerden pasajlama yapılarak saf kültür elde edildi. Elde edilen saf kültürler BD Phoenix™ (BD Phoenix™ ID & AST System, ABD) otomatik identifikasyon sistemi ile tür düzeyinde tanımlanarak, antibiyotik duyarlılık durumu belirlendi.

#### 3.2. *A. baumannii* İzolatlarının Duyarlılık Durumlarının Belirlenmesi

BD Phoenix™ otomatize sisteminde Gram negatif bakteriler için NMIC (Gram negatif MIC değerleri) paneli, idrar numunesinde üreyen bakteriler için UNMIC (İdrar örnekleri için MIC değerleri) paneli kullanıldı. Örnek türüne göre panel seçimi

yapıldıktan sonra Phoenix ID Brothh (4.5 mL) kullanılarak bir steril eküvyon yardımı ile 0.45-0.55 Mc Farland arasında saf koloniden bakteri süspansiyonu hazırlandı. Hazırlanan bakteri süspansiyonundan 0.25 mikrolitre alınarak bir damla AST (Antibiyotik Duyarlılık Testi İndikatörü) indikatör solüsyonu damlatılan Phoenix AST Broth (8 mL) içerisine kondu. Phoenix ID Broth solüsyonu panelin ilk bölmesine konuldu. Phoenix AST Broth solüsyonu ise ikinci bölmeye döküldü. Panel bölmeleri plastik kapaklar ile kapatıldı. Hazırlanan paneller tam otomatize cihaza kondu. 37°C’de 18-24 saat identifikasyonu sonrasında izolatların cins ve tür düzeyinde isimlendirilmeleri ile izolatların antibiyotik duyarlılık durumu BD Phoenix™ otomatize sistem ile değerlendirildi. Duyarlılık testlerinin sonuçları *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) kriterlerine göre duyarlı, orta duyarlı ve dirençli olarak kategorize edildi. *Acinetobacter* izolatları için CLSI’nin önerdiği minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Tablo 3.1.’de gösterildi. Tigesiklin için CLSI sınır MİK değerleri olmadığından FDA ve önceki çalışmaların sınır değerleri esas alınarak Tablo 3.2’de gösterildi (101).

Saf kültür şeklinde elde edilen *A. baumannii* suşları boncuklu saklama besiyerinde PCR çalışmalarında kullanılmak üzere -20°C de saklandı.

**Tablo 3. 1.** *Acinetobacter* ssp. izolatları için CLSI 2018’in önerdiği MİK değerleri (22).

| Antibiyotik                 | Duyarlı<br>(µg/ml) | Orta Duyarlı<br>(µg/ml) | Dirençli<br>(µg/ml) |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| Amikasin                    | ≤16                | 32                      | ≥64                 |
| Cefepim                     | ≤8                 | 16                      | 32≥                 |
| Ceftazidime                 | ≤8                 | 16                      | 32≥                 |
| Ceftriaxone                 | ≤8                 | 16                      | 64≥                 |
| Ciprofloxacin               | ≤1                 | 2                       | 4≥                  |
| Gentamicin                  | ≤4                 | 8                       | 16≥                 |
| Colistin                    | ≤2                 | -                       | 4≥                  |
| İmipenem                    | ≤2                 | 4                       | 8≥                  |
| Meropenem                   | ≤2                 | 4                       | 8≥                  |
| Netilmicin                  | ≤8                 | 16                      | 32≥                 |
| Piperacilin-Tazobactam      | ≤16/4              | 32/4-64/4               | 128/4≥              |
| Trimetoprim-Sulfametoksazol | ≤2/38              |                         | 4/76≥               |

**Tablo 3. 2.** *Acinetobacter* izolatları için FDA kriterine göre Tigecycline MİK değerleri (101).

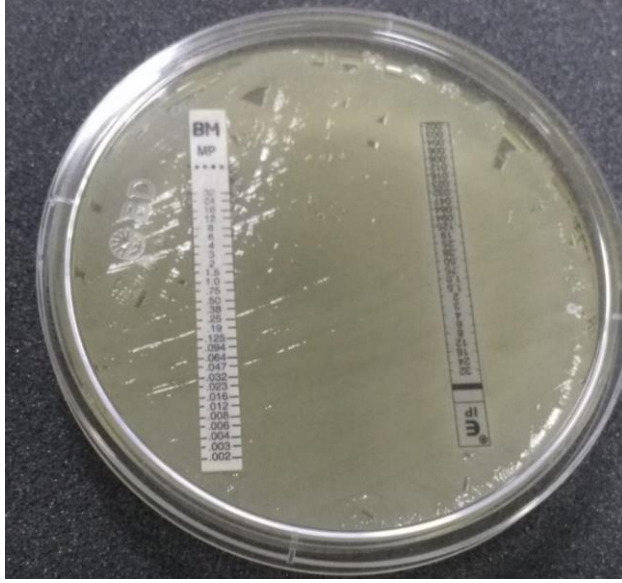
| Antibiyotik | Duyarlı<br>(µg/ml) | Orta Duyarlı<br>(µg/ml) | Dirençli<br>(µg/ml) |
|-------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| Tigecycline | ≤2                 | 4-6                     | 8≥                  |

### 3.3. Karbapenem dirençli izolatların belirlenmesi

BD Phoenix™ otomatize sistemde imipenem ve meropenem antibiyotiklerine dirençli olduğu belirlenen 50 *A. baumannii* suşu randomize alınarak meropenem ve imipenem duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon tekniğiyle CLSI önerileri dikkate alınarak test edildi. Ayrıca bu iki antibiyotik için Gradient strip test (Bioanalyse, Türkiye) yöntemi ile MİK değerleri belirlendi. Kalite kontrol suşu olarak önerilen *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 standart suşu kullanıldı.

Antibiyotik duyarlılık durumunu belirlemek amacı ile -20°C de saklanan *A. baumannii* suşları EMB besiyesine ekilerek canlandırma işlemi yapıldı. Bakterilerin imipenem ve meropenem duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile CLSI kriterleri dikkate alınarak Müller Hinton agarda yapıldı. Buyyon içinde 0.5 McFarland standartına göre bakteri süspansiyonları hazırlandı ve steril eküvyonlar ile Mueller Hinton besiyerine tüm besiyeri yüzeyini kaplayacak şekilde yayıldı. 3-5 dk bekledikten sonra ticari olarak temin edilen meropenem 30µg (Bioanalyse, Türkiye) ve imipenem 10µg (Bioanalyse, Türkiye) antibiyogram diskleri, besiyerine 2.5 cm aralıklarla yerleştirilerek 24 saatlik inkübasyon sonrasında zon çapları ölçüldü. Tablo 3.3’de belirtilen kriterlere göre duyarlılıkları tespit edildi.

Gradient strip test uygulaması: Plaklardan alınan saf bakteri kolonilerinden bir süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyon 0.5 McFarland olacak şekilde dilüe edildi. Steril pamuklu eküvyon çubuğu ile Müller-Hilton agar besiyerine yayma yapıldı. Üzerine imipenem (E-test, Biomerieux, Fransa) ve meropenem gradient stripleri (E-test, Bioanalyse, Türkiye) yerleştirildi. Oluşan inhibizasyona göre MİK değerleri belirlendi. Bütün izolatlar imipeneme ve meropeneme dirençli olarak tespit edildi. MİK değerleri Tablo 3.1’e göre değerlendirildi.



**Şekil 3.1.** Gradient strip test çalışma görüntüsü (çalışmamızdan).

**Tablo 3. 3.** *Acinetobacter* spp. CLSI 2018 kriterlerine göre antibiyotik zon çapları (22).

| Antibiyotik | Duyarlı<br>(µg/ml) | Orta Duyarlı<br>(µg/ml) | Dirençli<br>(µg/ml) |
|-------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| İmipenem    | ≥22                | 19-21                   | ≤18                 |
| Meropenem   | ≥18                | 15-17                   | ≤14                 |

### 3.4. PCR İle OXA-grup Genlerinin Araştırılması

#### 3.4.1. *A.baumannii* DNA İzolasyonu

*A.baumannii* DNA izolasyonu QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak yapıldı. Prosedür aşağıda anlatıldığı şekilde gerçekleştirildi:

1. Bakteri kültürü santrifüj için eppendorf tübe kondu.
2. Tüp 13.000 rpm de (10.000 g de) 1 dakika santrifüj yapıp supernatant atıldı.
3. 200ul GT Buffer (Qiagen, Almanya) peletin üstüne eklenip vortekslendi. 5 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
4. 200 ul GB Buffer tübe eklenip oluşan mix 5-10 saniye vortekslendi.
5. Tüpler 70 C derece de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Sonrasında 200 ul %96-100 etanol eklenip vortekslendi.
7. Filtreli tüpe aktarılan mix ile 13.000 rpm de (10.000 g de) 30 saniye santrifüj yapıldı.

8. Filtreli tüp başka temiz olan bir eppendorf tüpüne konularak üzerine 400 ul W1 Buffer (Qiagen, Almanya) eklenip 13.000 rpm de (10.000 g de) 1dk.santrifüj yapıp, tüp ile birlikte biriken lizat atıldı.
9. Temiz bir eppendorfa alınan filtreli tüpün üstüne 600 ul Wash Buffer (etanol eklenmiş) (Qiagen, Almanya) eklenip 13.000 rpm de 1dk. santrifüj yapıldı.
10. Yeni bir eppendorfa konulan filtreli tüp maksimum hızda 3 dakika santrifüj yapıldı.
11. Temiz bir eppendorfa alınan filtreli tüpe 100 ul oda ısısındaki Elution Buffer (Qiagen, Almanya) eklenip, 2 dakika bekletildi. Bufferın matrikse hücum edip filtrede biriken DNAYı eppendorfa geçirmesi beklendi. En son olarak da filtreli tüp ile birlikte 13.000 rpm de 1dk santrifüj yapılarak bunun %100 verimli olması sağlanıp, DNA izolasyonu tamamlanmış oldu.

#### **3.4.2. Real Time PCR ile OXA-23-grup, OXA-51-grup ve OXA-58-grup Genlerinin Araştırılması**

Meropenem ve imipenem'e disk difüzyon ve gradient strip yöntemi ile direçli oldukları belirlenen ve randomize olarak seçilen 50 *A. baumannii* suşu'nda PCR ile OXA tipi karbapenemaz gruplarının (OXA-23-grup, OXA-51-grup ve OXA-58-grup) varlığı araştırıldı. Dokuz Eylül Üniversitesinden temin ettiğimiz dört adet kontrol suşu kullanıldı. Birinci kontrol suşunda OXA-51ve OXA-58, ikinci kontrol suşunda OXA-51 ve OXA-24, üçüncü kontrol suşunda OXA-51 ve OXA-23 gen bölgeleri bulunan pozitif kontrol suşları ile belirtilen gen bölgeleri saptanmayan negatif kontrol suşları kullanıldı.

Real Time PCR'da kullanılacak primer ve probları belirlemek üzere öncelikle *A. baumannii*'de görülen OXA-51, OXA-23, OXA-58 gruplarına ait varyant dizilerin bir kısmı NCBI database'inden indirildi. ClustalW programı kullanılarak alignment dosyası oluşturuldu. Bu dosya jalview programı ile açılarak ilgili grup içerisinde değişmeyen ve diğer gruplardan farklılık gösteren bölgeler gözetilerek, Vector NTI programının yardımıyla primer ve problar alternatifli olarak belirlendi. Çalışma multiplex PCR olarak optimize edileceğinden ilgili primer ve probların birbirleriyle interaksyonları yine Vector NTI programı ile araştırılarak uygun olan diziler sentezletildi (Primerlerin Tm dereceleri birbirine yakın tutulmaya probların Tm derecelerinin ise primerlerden en az 6-7 derece daha fazla olmasına özen gösterildi) Çoğalan bölgelerin birbirinden

ayrımının OXA 51-FAM, OXA 58-Cy5, OXA 23-HEX boyalarla sentezletilen problemler yardımıyla yapılmasına karar verildi.

Sentezletilen primer ve problemlerin çalışmasını kontrol etmek üzere gönderilen örnekler üzerinden OXA-23, OXA-51 ve OXA-58 için birbirinden bağımsız fakat reaksiyon programı aynı olacak şekilde deneyler dizayn edildi. Gelen örneklerin hepsi Fluorion deteksiyon sistemi (İontek, Türkiye) ile ayrı bir şekilde oluşturulan üç mix ile denendi ve beklenen sonuçlar elde edildi. Sonrasında multiplex olarak reaksiyon optimize edildi.

Bunlardan ayrı olarak OXA-24 için yukarıda bahsedilen yöntemle tasarlanan primerler ile yapılan optimize PCR, pozitif kontroller ve diğer örneklerle birlikte çalışıldı. Jel görüntüleme sistemi ile pozitif bantlar kontrol edildi.

### **3.4.3. PCR ile OXA-24-grup Geninin Araştırılması**

#### **3.4.3.1. PCR işlemlerinde kullanılan master mix: Probe PCR Mix**

HotStarTaq DNA Polimerazı (Qiagen, Almanya): HotStarTaq DNA Polimerazı *Thermus aquaticus*'tan izole edilmiş, *E.coli*'ye klonlanmış 94 kDa'luk rekombinant DNA polimerazın modifiye edilmiş bir formudur. Enzim reaksiyon öncesi inaktif bir formdadır. PCR reaksiyonunun başında 15 dakika 95 °C'de tutularak aktif hale gelmesi sağlandı. Ayrıca PCR'ın yüksek sıcaklık ile başlamasıyla hatalı bağlanan primerlerin ya da primer-dimerlerin önüne geçilip ve daha yüksek PCR spesifitesi ve kantitasyon hassasiyeti sağlandı.

QuantiTect Probe PCR Tamponu (Qiagen, Almanya) : Tris-Cl, KCl, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 8 mM MgCl<sub>2</sub> içerir, 20 °C'de pH 8.7 dir.

dNTP Karışımı (Qiagen, Almanya): Ultrasaf dATP, dGTP, dCTP ve dTTP/dUTP içerir.

#### **3.4.3.2. PCR işlemleri**

OXA-24 bölgesine özgü primerler tasarlanarak PCR'da kullanılmak üzere sentezletildi.

### 3.4.3.3. Termal Protokol

|                           |      |           |            |
|---------------------------|------|-----------|------------|
| İlk denatürasyon          | 95°C | 15:00 dk. |            |
| Denatürasyon              | 95°C | 00:40 sn. | } 45 döngü |
| Primer bağlanma ve sentez | 52°C | 00:60 sn. |            |
|                           | 72°C | 05:00 dk  |            |
| Sonsuz İnkübasyon         | 4°C  | ∞         |            |

### 3.4.3.4 PCR Sonrası Agaroz Jel Hazırlama, Yürütme ve Görüntüleme

#### 3.4.3.4.1. Agaroz Jel Hazırlama

1. Hazırlanacak jel konsantrasyonuna göre tartılması gereken miktardaki agaroz tartılarak 0.5 X TEB solüsyonuna eklendi. (%2 agaroz jeli için; 2 gr. agaroz 100 ml. 0.5 X TEB solüsyonuna eklendi.)
2. Manyetik karıştırıcı yardımıyla 100-150 °C sıcaklıkta karıştırıldı.
3. Partiküller eriyip solüsyon homojen bir hale gelince, ısıtıcıdan indirildi.
4. El yakmayacak sıcaklığa gelinceye (yaklaşık 5-10 dk.) dek bekletildi. (Bekleme sırasında çökeltilerin oluşmaması için birkaç kez sallanarak karıştırıldı.)
5. Taraklar ve tabak temizlendi, jel dökme aparatı hazırlandı.
6. Hava kabarcığı oluşturmamaya dikkat edilerek jel karışımı sabit hızda, ara vermeksizin, aparatın içine döküldü. Jel miktarı tabağın kenarındaki çizgiye dek (yaklaşık 30 ml.) geldi. Hava kabarcığı oluştuğunds mikropipet ucuyla patlatıldı.
7. Aparat kırıdatılmadan 10 dk. boyunca jelin tamamen donması beklendi.
8. Taraklar çıkarılır, jel, tabağıyla birlikte elektroforez tankına yerleştirildi.
9. Jelin kurumaması için üzerini kaplayacak kadar 0.5 X TEB konuldu.

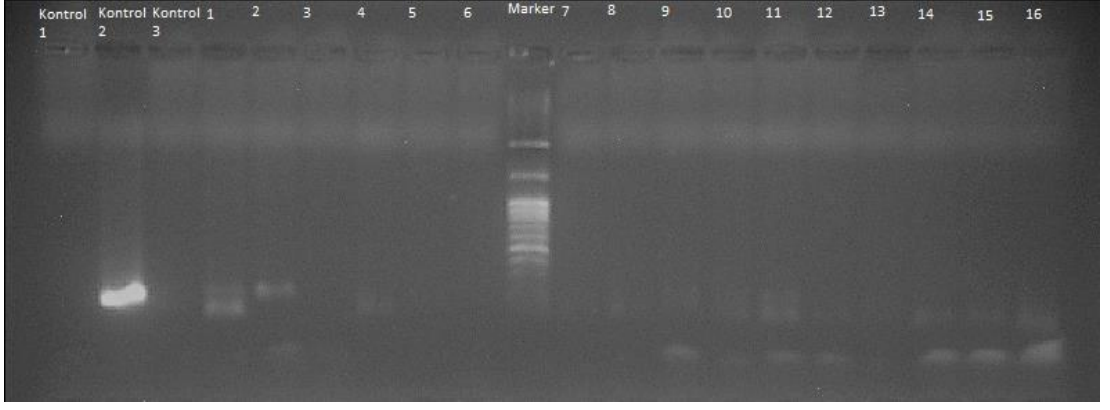
#### 3.4.3.4.2. Agaroz Jel Yürütme ve Görüntüleme

1. Parafilmin üzerine 1.5 µl loading buffer (GeneRuler Fermentas, ABD) konuldu.
2. Üzerine 3 µl PCR ürünü ya da 1.5 µl marker (GeneRuler Fermentas, ABD) konuldu.

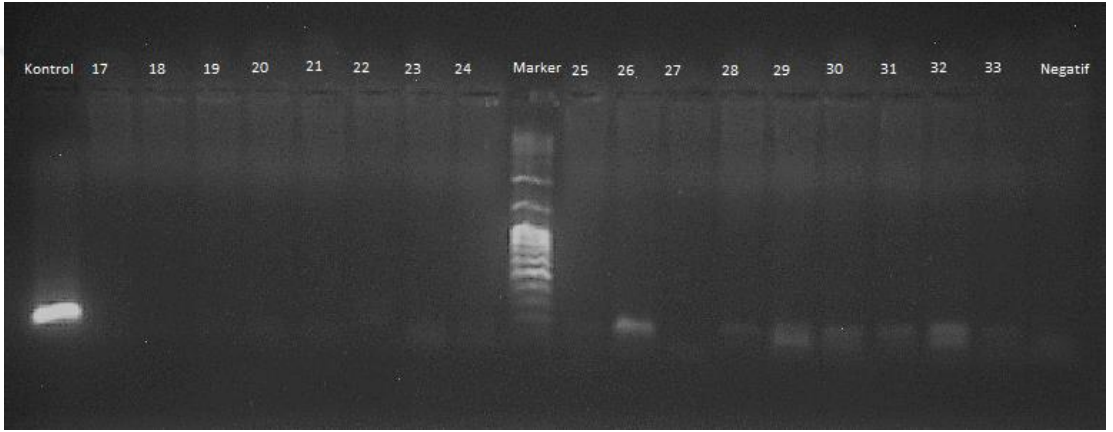
3. Örneklerin ve marker'ın üzerine 1.5 µl SYBRgreen I (ThermoFisher, ABD) eklendi.
4. Mikropipet toplam hacme ayarlandı.
5. Örnekler mikropipetle bir iki defa karıştırıldıktan sonra alıp jele yüklendi.
6. Voltaj 170 volta ayarlandı, örnekler kısaysa (<200 bp)15 dakika, uzunsa (>200 bp) 20 dakika yürütüldü.

GelDoc cihazı (GelDoc 2000 BioRad, ABD) ve Quantity One programı ile UV ışık altında görüntülendi.

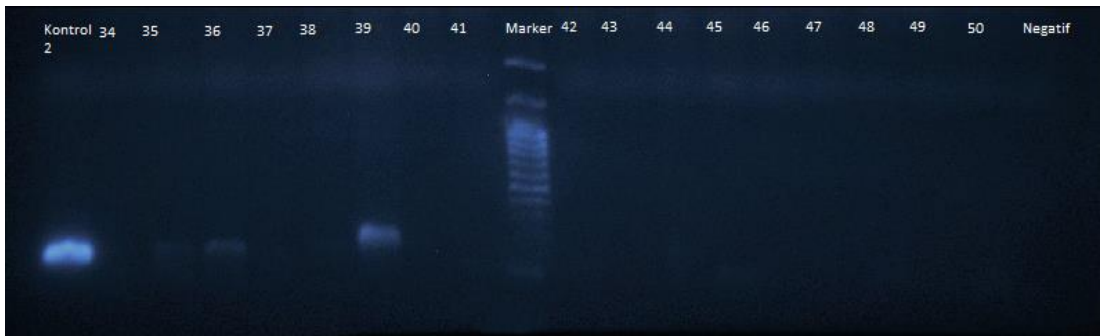




**Şekil 3. 2.** OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Çalışmamızdan). Pozitif çıkan örnekler: 1, 2, 4, 11, 14, 15, 16.



**Şekil 3. 3.** OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Devamı). Pozitif çıkan örnekler: 26, 28, 29, 30, 31, 32.



**Şekil 3. 4.** OXA-24 PCR Jel görüntüsü (Devamı). Pozitif çıkan örnekler: 35, 36, 39.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 157 *A. baumannii* suşunun izole edildiği örneklerin 64'ü (%40.8) kadın, 93'ü (%59.2) erkek hasta örneklerinden oluşmaktadır. Bu hastaların yaş ortalaması 53.17 olarak bulunurken yaş aralığı 1 ile 91 arasında bulunmaktadır. Gönderilen numunelerden üreyen izolatların 65'i (%41.4) trakeal aspirat kültürü, 35'i (%22.3) yara kültürü, 30'u (%19.1) kan kültürü, 17'si (%10.8) balgam kültürü, 5'i (%3.2) idrar kültürü, 3'ü (%1.9) BOS kültürü ve 2'si (%1.3) katater kültürlerinden elde edildi. İzolatların örnek türü dağılımları Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4. 1.** Örnek Türü Dağılımı.

| Örnek Türü      | n          | %            |
|-----------------|------------|--------------|
| Trakeal aspirat | 65         | % 41.4       |
| Yara            | 35         | % 22.3       |
| Kan             | 30         | % 19.1       |
| Balgam          | 17         | % 10.8       |
| İdrar           | 5          | % 3.2        |
| BOS             | 3          | % 1.9        |
| Katater         | 2          | % 1.3        |
| <b>Toplam</b>   | <b>157</b> | <b>% 100</b> |

İzolatların elde edildiği hastaların 121'i (%77.2) yoğun bakım hastaları, 36'sı (%32.8) servis hastalarından oluşmakta idi. Hastaların yatmakta oldukları servislerin dağılımına göre, Genel YB dan 102 (%65.1), Yara bakım servisinden 15 (%6.4), Göğüs hastalıkları servisinden 10 (%6.4), Mücahitler Ek Bina YB dan 7 (%4.5), Dahiliye YB dan 6 (%3.8), KVC Yoğun Bakım'dan 4 (%2.5), Ortopedi ve Travmatoloji servisinden 4 (%2.5), Enfeksiyon Hastalıkları servisinden 3 (%1.3), Nöroloji YB dan 2 (%1.3), Yanık, Nefroloji, Beyin Cerrahi, Onkoloji ve Romatoloji servislerinden 1'er (%0.6) hasta örneğinde *A. baumannii* suşu izole edildi. İzolatların elde edildiği birimlerin dağılımı Tablo 4.2'de gösterildi.

**Tablo 4. 2.** Örneklerin izole edildiği birimler ve dağılım oranları.

| Gönderen Birim                   | Suş sayısı | %           |
|----------------------------------|------------|-------------|
| Genel YB                         | 102        | % 65.1      |
| Yara Bakım Servisi               | 15         | % 9.6       |
| Göğüs Hastalıkları Servisi       | 10         | % 6.4       |
| Mücahitler Ek Bina YB            | 7          | % 4.5       |
| Dahiliye YB                      | 6          | % 3.8       |
| Ortopedi ve Travmatoloji Servisi | 4          | % 2.5       |
| KVC YB                           | 4          | % 2.5       |
| Nöroloji YB                      | 2          | % 1.3       |
| Enfeksiyon Hastalıkları Servisi  | 2          | % 1.3       |
| Yanık Servisi                    | 1          | % 0.6       |
| Nefroloji Servisi                | 1          | % 0.6       |
| Beyin Cerrahi Servisi            | 1          | % 0.6       |
| Onkoloji Servisi                 | 1          | % 0.6       |
| Romatoloji Servisi               | 1          | % 0.6       |
| <b>Toplam</b>                    | <b>157</b> | <b>%100</b> |

*A. baumannii* izolatlarının otomatize sistemle yapılan antibiyotik duyarlılık testinde amikasin'e 113 (%72) suş dirençli 2 (%1.3) suş orta duyarlı 42 (%26.8) suş duyarlı bulundu. Sefepim'e 148 (%94.3) suş dirençli 9 (%5.7) suş duyarlı bulundu. Seftazidim'e 148 (%94.3) suş dirençli, 9 (%5.7) suş duyarlı bulundu. Seftriakson'a 155 (%98.7) suş dirençli 2 (%1.3) suş dirençli bulundu. Siprofloksasin'e 145 (%92.4) suş dirençli 12 (%7.6) suş duyarlı bulundu. Gentamisin'e 139 (%88.5) suş dirençli 18 (%11.5) suş duyarlı bulundu. Kolistin'e 5 (%3.2) suş dirençli 152 (%96.8) suş duyarlı bulundu. İmipenem'e 145 (%92.4) suş dirençli 12 (%7.6) suş duyarlı bulundu. Meropenem'e 142 (%90.4) suş dirençli 14 (%8.9) suş duyarlı 1 (%0.7) suş orta duyarlı bulundu. Netilmisin'e 153 (%97.5) suş dirençli 4 (%2.5) suş duyarlı bulundu. Piperasilin'e 149 (%94.9) suş dirençli 8 (%5.1) suş duyarlı bulundu. Piperasilin tazobaktam'a 149 (%94.9) suş dirençli 8 (%5.1) suş duyarlı bulundu. Tigesiklin'e 89 (%56.1) suş dirençli 68 (%43.9) suş duyarlı bulundu. Timethoprim sulfametazol'e 126 (%80.3) suş dirençli 31 (%19.1) suş duyarlı bulunup Tablo 4.3'de gösterildi.

**Tablo 4. 3.** *A. baumannii* izolatlarının otomatize sistemle yapılan antibiyotik duyarlılık durumları.

| Antibiyotik | Dirençli<br>n(%) | Orta duyarlı<br>n (%) | Duyarlı<br>n(%) |
|-------------|------------------|-----------------------|-----------------|
| AK          | 113 (%72)        | 2 (%1.3)              | 42 (%26.8)      |
| FEP         | 148 (%94.3)      | 0                     | 9 (%5.7)        |
| CAZ         | 148 (%94.3)      | 0                     | 9 (%5.7)        |
| CRO         | 155 (%98.7)      | 0                     | 2 (%1.3)        |
| CİP         | 145 (%92.4)      | 0                     | 12 (%7.6)       |
| CN          | 139 (%88.5)      | 0                     | 18 (%11.5)      |
| CT          | 5 (%3.2)         | 0                     | 152 (%96.8)     |
| İPM         | 145 (%92.4)      | 0                     | 12 (%7.6)       |
| MEM         | 142 (%90.4)      | 1 (%0.6)              | 14 (%8.9)       |
| NET         | 153 (%97.5)      | 0                     | 4 (%2.5)        |
| PİP         | 149 (%94.9)      | 0                     | 8 (%5.1)        |
| TZP         | 149 (%94.9)      | 0                     | 8 (%5.1)        |
| TGC         | 89 (%56.1)       | 0                     | 68 (%43.9)      |
| SXT         | 126 (%80.3)      | 0                     | 31 (%19.7)      |

AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CİP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CT: Kolistin, İPM: İmipenem, MEM: Meropenem, NET: Netilmisin, PİP: Piperasilin, TZP:Piperasilin tazobaktam, TGC: Tigesiklin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol.

Genotiplendirilmesi yapılan imipenem ve meropenem'e %100 dirençli 50 *A. baumannii* izolatının duyarlılık paternlerinde amikasin'e 37 (%74) suş dirençli 1 (%2) suş orta duyarlı 12 (%24) suş duyarlı bulundu. Sefepim'e 50 (%100) suş, seftazidim'e 50 (%100) suş, seftriakson'a 50 (%100) suş, siprofloksasin'e 50 (%100) suş dirençli bulundu. Gentamisin'e 47 (%94) suş dirençli 3 (%6) suş duyarlı bulundu. Kolistin'e 3 (%6) suş dirençli 47 (%94) suş duyarlı bulundu. Netilmisin'e 48 (%96) suş dirençli 2 (%4) suş duyarlı bulundu. Piperasilin'e 50 (%100) suş, Piperasilin tazobaktam'a 50 (%100) suş dirençli bulundu. Tigesiklin'e 32 (%64) suş dirençli 18 (%36) suş duyarlı bulundu. Timethoprim sulfametazol'e 44 (%88) suş dirençli 6 (%12) suş duyarlı bulunup Tablo 4.4'de gösterildi.

**Tablo 4. 4.** Genotiplendirilen izolatların antibiyotik duyarlılık durumları.

| Antibiyotik | Dirençli<br>n (%) | Orta duyarlı<br>n (%) | Duyarlı<br>n (%) |
|-------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| AK          | 37 (%74)          | 1 (%2)                | 12 (%24)         |
| FEP         | 50 (%100)         | 0                     | 0                |
| CAZ         | 50 (%100)         | 0                     | 0                |
| CRO         | 50 (%100)         | 0                     | 0                |
| CİP         | 50 (%100)         | 0                     | 0                |
| CN          | 47 (%94)          | 0                     | 3 (%6)           |
| CT          | 3 (%6)            | 0                     | 47 (%94)         |
| İPM         | 50 (%100)         | 0                     | 0)               |
| MEM         | 50 (%100)         | 0                     | 0                |
| NET         | 48 (%96)          | 0                     | 2 (%4)           |
| PİP         | 50 (%100)         | 0                     | 8 (%5.1)         |
| TZP         | 50 (%100)         | 0                     | 8 (%5.1)         |
| TGC         | 32 (%64)          | 0                     | 18 (%36)         |
| SXT         | 44 (%88)          | 0                     | 6 (%12)          |

AK: Amikasin, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, CRO: Seftriakson, CİP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, CT: Kolistin, İPM: İmipenem, MEM: Meropenem, NET: Netilmisin, PİP: Piperasilin, TZP:Piperasilin tazobaktam, TGC: Tigesiklin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol.

BD Phoenix™ Otomatize sistemi, disk difüzyon ve gradient strip test yöntemi ile karbapenem direnci saptanan ve randomize olarak seçilen 50 *A. baumannii* izolatında Real-Time PCR ile *A. baumannii*'ye spesifik yapısal bir gen grubu olan *bla<sub>OXA-51</sub>* ile literatürde karbapenem direncinden sorumlu olduğu belirtilen *bla<sub>OXA-23</sub>*, *bla<sub>OXA-58</sub>* ve optimize PCR ile *bla<sub>OXA-24</sub>* gen gruplarının varlığı araştırıldı.

*A. baumannii*'ye ait yapısal bir gen grubu olan *bla<sub>OXA-51</sub>* gen grubu ile *bla<sub>OXA-23</sub>* gen grubu izolatların 50'sinde (%100) saptandı. İzolatların hiçbirinde *bla<sub>OXA-58</sub>* gen grubuna rastlanılmazken, 16'sında (%32) *bla<sub>OXA-24</sub>* gen grubu pozitifliği saptandı. İzolatların PCR ile saptanan *bla<sub>OXA</sub>* gen dağılımı Tablo 4.5'de gösterildi.

**Tablo 4. 5. *A. baumannii* izolatlarında saptanan *bla*<sub>OXA</sub> gen dağılımı**

| İzolat No | <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub> | <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> | <i>bla</i> <sub>OXA-58</sub> | <i>bla</i> <sub>OXA-24</sub> |
|-----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1         | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 2         | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 3         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 4         | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 5         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 6         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 7         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 8         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 9         | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 10        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 11        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 12        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 13        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 14        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 15        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 16        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 17        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 18        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 19        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 20        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 21        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 22        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 23        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 24        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 25        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 26        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 27        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 28        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 29        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 30        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 31        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 32        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 33        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 34        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 35        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 36        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 37        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 38        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 39        | +                            | +                            | -                            | +                            |
| 40        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 41        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 42        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 43        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 44        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 45        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 46        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 47        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 48        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 49        | +                            | +                            | -                            | -                            |
| 50        | +                            | +                            | -                            | -                            |

Genel YB’da 10 izolatta *bla*<sub>OXA-24</sub> geni saptanırken, KVC YB, Yara bakım servisi, Dahiliye YB, Nöroloji YB, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları servisinden de 1’er izolatta *bla*<sub>OXA-24</sub> geni saptandı. Diğer kliniklerde *bla*<sub>OXA-24</sub> geni saptanmadı. OXA beta-laktamaz genlerinin kliniklere göre dağılımı Tablo 4.6’da gösterildi.

**Tablo 4. 5.** *A. baumannii* izolatlarında saptanan OXA beta-laktamaz genlerinin kliniklere göre dağılımı.

| Gönderen Birim                  | <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub><br>n (%) | <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub><br>n( %) | <i>bla</i> <sub>OXA-58</sub><br>n (%) | <i>bla</i> <sub>OXA-24</sub><br>n (%) |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Genel YB                        | 34 (%68)                              | 34 (%68)                              | 0                                     | 10 (%67.5)                            |
| Yara Bakım Servisi              | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Göğüs Hastalıkları Servisi      | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Dahiliye YB                     | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| KVC YB                          | 2 (%4)                                | 2 (%4)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Nöroloji YB                     | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Enfeksiyon Hastalıkları Servisi | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Yanık Servisi                   | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 0                                     |
| Nefroloji Servisi               | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 0                                     |
| Beyin Cerrahi Servisi           | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 0                                     |
| <b>Toplam</b>                   | <b>50 (%100)</b>                      | <b>50 (%100)</b>                      | <b>0</b>                              | <b>16 (%100)</b>                      |

**Tablo 4. 6.** *A. baumannii* izolatlarında saptanan OXA beta-laktamaz genlerinin örnek türüne göre dağılımı.

| Gönderen Birim          | <i>bla</i> <sub>OXA-23</sub><br>n (%) | <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub><br>n( %) | <i>bla</i> <sub>OXA-58</sub><br>n (%) | <i>bla</i> <sub>OXA-24</sub><br>n (%) |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Trakeal aspirat kültürü | 50 (%100)                             | 50 (%100)                             | 0                                     | 7 (%43.75)                            |
| Kan Kültürü             | 10 (%20)                              | 10 (%20)                              | 0                                     | 5 (%31.25)                            |
| Yara Kültürü            | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 3 (%18.75)                            |
| Balgam Kültürü          | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 0                                     |
| BOS Kültürü             | 3 (%6)                                | 3 (%6)                                | 0                                     | 1 (%6.25)                             |
| Katater kültürü         | 2 (%4)                                | 2 (%4)                                | 0                                     | 0                                     |
| İdrar Kültürü           | 1 (%2)                                | 1 (%2)                                | 0                                     | 0                                     |
| <b>Toplam</b>           | <b>50 (%100)</b>                      | <b>50 (%100)</b>                      | <b>0</b>                              | <b>16 (%100)</b>                      |

## 5. TARTIŞMA

Hastaneye kabul zamanında inkübasyon döneminde olmayan ve yatıştan 48-72 saat sonra, taburcu olduktan 10 gün sonra ya da ameliyat olduktan 30-90 gün sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar hastane enfeksiyonları olarak adlandırılır (102). Hastanelerde tüm sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulamalarına rağmen, bu enfeksiyonlar halen ciddi sağlık sorunları olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Hastanede tedavi süresinin uzaması maliyetin artmasına, aynı zamanda primer hastalığın prognozunun kötüleşmesi ile hastalık ve ölüm oranlarının artmasına sebep olmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) takip edilen hastalar uzun süre hastanede yatarak tedavi almakta, profilaktik geniş spektrumlu antibiyotik almakta ve girişimsel işlemlere daha çok maruz kalmaktadır. Bundan dolayıdır ki, YBÜ’de yatan hastalarda daha yüksek oranda ve daha dirençli suşlar tespit edilmektedir (103, 104). Hastanede yatarak tedavi almakta olan hastaların %5-10’unda HE saptanmaktadır. YBÜ’de ise bu oran %20-25’lere kadar çıkabilmektedir. Erken doğanlar, yaşlılar, immünsuprese hastalar, travma sonrası takip edilenler, kanserli hastalar, beslenme bozukluğu olanlar ve geniş yüzey alanını etkileyen yanıklara sahip olan hastalar HE’lere daha fazla maruz kalmaktadır. (105, 106, 107).

*A.baumannii* ventilatör ilişkili pnömoni, bakteriyemi, yara ve üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olmakta ve sıklıkla solunum yolu örnekleri, kan kültürleri ve yara örneklerinden izole edilmektedir (108, 109). Villers ve ark. (110) *Acinetobacter* izolatlarının en sık solunum sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, yara yeri ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda *A. baumannii* suşları en sık TAK 65 (% 41.1), yara kültürü 35 (% 22.3), kan kültürü 30 (% 19.1), balgam kültürü 17 (% 10.8) ve bunları takiben idrar kültürü 5 (% 3.2), BOS kültürü 3 (% 1.9) ve katater kültüründen 2 (% 1.3) izole edilmiştir. Aral ve ark. (111) *Acinetobacter* izolatlarının %30’unu balgam kültürü, %29’unu yara kültürüne %25’ini kan kültüründe; Özdem ve ark. (112) 2007-2010 yıllarında 465 *Acinetobacter* izolatının %39.5’ni trakeal aspirat kültüründe, %19.8’ini yara kültüründe ve %15.3’ünü de kan kültüründen izole etmişlerdir. Yine Gülhan ve ark. (113) 71 *Acinetobacter* suşunu en sık yara kültürü ve kan kültüründen izole etmişlerdir. Türkiye, Kayseri ilinde yapılan bir çalışmada 161 klinik örnekten izole

edilen *A. baumannii* suşlarının en çok kan ve trakeal aspirat örneklerinde tespit edildiği bildirilmiştir (114). Salih ve ark. (115) çeşitli illerde yaptıkları çalışmalarda en fazla suşu %42.5 ile trakeal aspirat kültüründen elde etmişler, yara kültüründen %20, idrar kültüründen %17.5, kan kültüründen %12.5 oranında suş elde etmişlerdir. Bizim çalışmamız genel olarak yapılan bu çalışmalarla suşların elde edildiği birimler bakımından uyumlu olduğu görülmektedir.

*Acinetobacter* suşlarının birimlere göre dağılımı dikkate alındığında, Mansur ve ark. (116) %34'ünün Yoğun Bakım Ünitelerinden, Özdemir ve ark. (117) %58.9'unun Yoğun Bakım Ünitelerinden, %30.3'ünün servislerden ve %10.5'inin polikliniklerden gönderildiğini tespit edilmiştir. Değişik çalışmalarda da *Acinetobacter* izolatlarının en fazla yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği rapor edilmiştir (108, 112, 118, 119). Bu çalışmada da %74.6 YBÜ lerinden %26.4 oranında servislerden *A.baumannii* izole edilmiştir.

*A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli sorun çoğul ilaç dirençli izolatların oranlarındaki artışla beraberinde tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin azalmasıdır. Antibiyotiklere direnç profilleri her birimde değişiklikler gösterse de çoğul dirençli kökenlerin benzerlik oranlarının yüksek olması kaygı vericidir. Son yıllarda tüm antibiyotiklere dirençli kökenlerle ilişkili enfeksiyonlar da bildirilmektedir (120). Florokinolonlar ülkemizde kullanılmaya başladıktan sonra fazla miktarda tüketilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarının bu antibiyotiklere %32.5-100 oranında direnç geliştirdiği bildirilmektedir (116, 121, 122, 123). Çalışmamızda siprofloksasine %92.4 oranında elde edilen direnç oranları florokinolonların *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasının fayda vermeyeceğini göstermektedir.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda izole edilen *A.baumannii* türlerinin %91-100 oranında geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli olarak bulunmuştur (111, 116, 123). Çalışmamızda, sefepime %94.3 oranında belirlenen direnç ülkemizdeki diğer çalışmalarla bakıldığında sonuçların örtüştüğünü göstermektedir. Aminoglikozitler *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamızda sırasıyla %72-88.5 direnç saptanmasına rağmen amikasin, kolistin ve tigesiklin'den sonra en etkili antibiyotiklerdir. Ulusal diğer çalışmalarda (91, 108, 109, 114, 124, 125) da amikasin direnci %12-83, gentamisin direnci %23-98 arasında saptanmıştır. Altunok ve ark. (126) *Acinetobacter* izolatlarında amikasin direncinin yıllar içinde azalma eğiliminde olduğunu, gentamisin direncinin arttığını tespit etmişlerdir.

Karbapenemler *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinden tercih edilen ilaç olmasına karşın karbapenem direncinin ortaya çıkması ile etkinlikleri tehlikeye düşmüştür (127). Karbapenem direnci, beta-laktamaz enzimleri ile hidroliz, dış membran proteinleri ve penisilin bağlayan proteinlerdeki değişiklikler ve eflüks pompasının artmış aktivitesi gibi mekanizmaların çeşitli kombinasyonları ile ortaya çıkmaktadır (128). Ülkemizde 2004-2006 yıllarında yapılan çalışmalarda *A.baumannii* suşlarında %2-23 arasında imipeneme direnç oranları bildirilmiş, araştırmacılar *Acinetobacter* suşlarına karbapenemlerin etkinliğinin diğer antibiyotiklerden yüksek olduğunu belirtmişlerdir (129, 130). Ancak son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda *A.baumannii* suşlarında karbapenem direncinin arttığı bildirilmektedir. Akan ve ark. (131) 2008 yılında yaptıkları çalışmada, *A.baumannii* izolatlarında imipeneme %59 oranında direnç tespit etmişlerdir. Hacettepe Üniversitesi'nde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 124 *Acinetobacter* suşunda imipeneme %65.3 oranında direnç tespit edilmiştir (132).

Ankara'da yapılan başka bir çalışmada 2007 yılında yaklaşık %32 olan karbapenem direnci 2010 yılında % 70- 80'e çıkmıştır (112). İzmir'de yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastalarından izole edilen *A. baumannii* izolatlarında bu oran %86 olarak tespit edilmiştir (133). 2013 ve 2014 yıllarında yapılan çalışmalarda karbapenem direncinin %90'ın üstüne çıktığı görülmüştür (109, 126). Konya'da geçmiş yıllarda yapılan birkaç çalışmada %70-75 oranlarında karbapenem direnci bildirilmiştir (108, 117, 134). Barış ve ark. (135) İstanbul'da yapılan bir çalışmada karbapenemlere %96.3 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda imipenem direnci %92.4 oranında çıkmıştır ve son yıllarda karbapenemlere gelişen direnç oranındaki artış diğer çalışmalarla birlikte uyum göstermektedir. Son yıllarda karbapeneme olan direncin artışı, Yoğun bakım ünitelerinden fazla miktarda elde edilen *A.baumannii* suşlarının klonal olarak birbirleriyle ilgili izolatlar olması sebebiyle karbapenem grubundaki antibiyotiklerin ampirik tedavide sıklıkla kullanılması ile açıklanabilir.

*Acinetobacter* suşlarının, antipsödomonal penisilinler, karbapenemler, aminoglikozitler, sefalosporinler ve kinolonlar olmak üzere en az üç ve daha fazla ayrı gruptaki antibiyotiklere direnç göstermesine çoğul ilaç direnci denir. Çoklu antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* suşlarında kolistin veya tigesiklinin tedavi seçeneğinde yalnız kaldıkları görülmektedir. Bunun yanında Avrupa’da yapılan süveyans çalışmalarında karbapenem grubundaki antibiyotiklere karşı direncin artmasıyla birlikte ortalama olarak %3 oranında kolistin direnci de tespit edilmiştir (79).

Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* sayısındaki artış tedavi alternatiflerini kısıtlamış nefrotoksitesi ve sefalosporinlerin kullanıma dahil olmasıyla birlikte kullanımdan kaldırılmış olan kolistin tekrar çalışmalara dahil edilmiş ve duyarlılık oranı %98’in üzerinde tespit edilmiştir (120). Haddad ve ark. (119) kolistine olan duyarlılığını %100 olarak saptamışlardır. Mansur ve ark. (116) kolistin duyarlılığını % 91 olarak tespit etmişler. Özgür Akın ve ark. (136) değişik üç yöntemle kolistin ve tigesiklin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada kolistine karşı %100 duyarlılık, tigesikline ise %94.7-82.1 oranında duyarlılıklarını kayıt altına almışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada %96.8 duyarlılıkla kolistin in vitro en etkili antimikrobiyal ajan olarak tespit edilmiş ve %43.9 duyarlılığında tigesiklinin de dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında alternatif antibiyotik olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarında antibiyotiklerin çoğuna yüksek direnç oranları saptanmıştır. En etkili antibiyotik kolistin olarak belirlenmiştir. Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarının sayısı zaman içerisinde artmakta ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Antibiyotik direnci bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterdiği için bölgesel verilerin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır. Artan direnç profillerini engellemek ve dirençli suşların yayılmasını engellemek için enfeksiyon kontrol önlemleri ve akılcı antibiyotik kullanımı politikalarına uyulmalıdır.

Karbapenem dirençli *A.baumannii*’de dirençten sorumlu en önemli mekanizma karbapenem hidrolize eden beta laktamazlardır (124). *A.baumannii*’de doğal oksasilinazlar olan *bla<sub>OXA-51</sub>* benzeri beta-laktamazları kodlayan genler bugüne kadar çalışılan tüm *A.baumannii* izolatlarında kromozomal yerleşimlidir. Çalışmamızda *A.*

*baumannii*'ye özgü *bla*<sub>OXA-51</sub> geni tüm izolatlarda tespit edilmiş, bu da izolatların moleküler doğrulaması niteliğindedir.

Kore'de, Yang ve ark.'nın (138) araştırmalarında 49 *A.baumannii* suşlarının tamamında OXA-51 ve OXA-23 tipi karbapenemaz tespit etmişlerdir. İngiltere'de Turton ve ark. (93) PCR yöntemi ile yaptıkları araştırma sonucunda *A.baumannii* suşlarında OXA-51, OXA-23 ve Class 1-integraz kodlayan genlerin varlığına bakılmış ve suşların bütününde OXA-51 kodlayan gen tespit edilmiş. Elde edilen sonuçlar bizim yaptığımız çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir. Pournaras ve ark. (137) Yunanistan'da yaptıkları bir araştırmada, karbapenem dirençli 17 *A.baumannii* suşunun 15'inde OXA-51 ve 14'ünde ise OXA-58 kodlayan gen bulmuşlardır.

*Acinetobacter* türlerinde kazanılmış karbapenemi hidrolize eden oksasilinazlar arasında *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-48</sub> ve *bla*<sub>OXA-58</sub> tipi enzimler dünyanın farklı bölgelerinde değişen oranlarda saptanmaktadır. Çin'de yapılan çalışmalarda Zhao ve ark. (125) %91.7 *bla*<sub>OXA-51</sub>, %83.3 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %0.8 *bla*<sub>OXA-58</sub>; Hou ve ark. (139) %48.4 *bla*<sub>OXA-51</sub>, %46.3 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %5.3 *bla*<sub>OXA-58</sub>; Ma ve ark. (140) %100 *bla*<sub>OXA-51</sub>, %46 *bla*<sub>OXA-58</sub>, %2.2 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %0 *bla*<sub>OXA-24</sub>; Suudi Arabistan'da Al-Sultan ve ark. (141) %58 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %13 *bla*<sub>OXA-40</sub>, %0 *bla*<sub>OXA-58</sub>; İran'da Mohajeri ve ark. (142) %77.9 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %19.2 *bla*<sub>OXA-24</sub> pozitifliği bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda, Gür ve ark.'nın (143) 2008 yılında yaptıkları İstanbul ve Ankara'da izole edilen 321 *A.baumannii* suşu ile yapılan araştırmada, 2006 yılında elde edilen 75 izolatın 44 (%58.6) ünde karbapenem direnci gözlemlenmiş, bu izolatların 26 (%59.1) sinin OXA-23, 18 (%40.9)'inin OXA-58 kodlayan gen taşıdıkları tespit edilmiştir. Ankara'da izole edilen 18 suşun 17'sinde OXA-23 tamamında OXA-58, İstanbul'da izole edilen 26 suşun biri hariç hepsinde OXA-23 ve bir tanesinde de OXA-58 tipi gen taşıdıkları tespit edilmiştir (144). Yine ülkemizde %0-23 arasında *bla*<sub>OXA-58</sub>, %31-78 arasında *bla*<sub>OXA-23</sub> ve düşük oranlarda *bla*<sub>OXA-24</sub> geninin varlığı rapor edilmiştir (145). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda (143-146) olduğu gibi, bizim çalışmamızda da tüm izolatlarda *bla*<sub>OXA-51</sub> geni tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, Keskin ve ark. (146) çalışmalarında %91.5 *bla*<sub>OXA-23</sub>, %7 *bla*<sub>OXA-58</sub> ve %2 *bla*<sub>OXA-24</sub>; Keyik ve ark. (144) %46.7 *bla*<sub>OXA-23</sub> ve %53.3 *bla*<sub>OXA-58</sub>; Ertürk ve ark. (145) %94.5 *bla*<sub>OXA-23</sub>; Çiçek ve ark. (98) ise

%78 *bla*<sub>OXA-23</sub> gen varlığı bildirmişlerdir. Çalışmamızda *bla*<sub>OXA-23</sub> gen pozitiflik oranı %100 olarak belirlenmiştir. Tüm bu sonuçlar, *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-23</sub> gen bölgelerinin, *A.baumannii* izolatlarının imipenem direncinde baskın mekanizmayı oluşturduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca bu çalışmamızda *bla*<sub>OXA-24</sub> gen bölgesi %32'lik bir oranla pozitiflik göstermiştir. Diğer çalışmalara bakıldığında bunun yüksek bir oran olduğu görülmektedir. Bununla beraber *bla*<sub>OXA-58</sub> gen bölgesi hiçbir örnekte tespit edilememiştir. Çiftçi ve ark.'nın (75) yürüttüğü çok merkezli çalışmada izolatların tamamının *bla*<sub>OXA-51</sub> genini; karbapenem dirençli izolatların %74.4'ünün *bla*<sub>OXA-23</sub>, %17.3'ünün de *bla*<sub>OXA-58</sub> genini taşıdığı saptanmış. Çalışmalarında *bla*<sub>OXA-58</sub> geninin azaldığı, *bla*<sub>OXA-23</sub> geni ile birlikte karbapenem direncinin arttığı gözlenmiştir. 2008 yılı izolatlarıyla karşılaştırıldığında 2011 yılı izolatlarında *bla*<sub>OXA-23</sub> geni 3 kat yüksek oranda gözlenmiştir (75).

Karbapenemlere dirençli *A. baumannii* izolatlarında moleküler tiplendirme ve karbapenemazların araştırılması konulu tez çalışmasında Özbey (4); multipleks PCR ile oksasilinaz enzim genlerinden *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub>, ve *bla*<sub>OXA-58</sub> gen bölgeleri ile metallobetalaktamaz enzimlerinden IMP, VIM, SIM ve SPM enzim genlerini araştırmış. Tüm izolatlarda *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> pozitifliği saptanan çalışmada *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-58</sub>, IMP, VIM, SIM ve SPM enzimleri negatif olarak bulunduğu için karbapenemaz direncinin; *bla*<sub>OXA-51</sub> tip doğal oksasilinazın aşırı üretimi sonucu ve *bla*<sub>OXA-23</sub> enzim geninden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (4).

Ayrıca, *A.baumannii* izolatlarında *bla*<sub>OXA</sub> gen çeşitlerinin coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermesiyle birlikte, aynı coğrafi bölgede de zaman içerisinde gen değişikliklerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (143).

## 6. SONUÇ

*A.baumannii* hastane enfeksiyonlarına sebep olan ve fırsatçı bir patojen olarak antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç geliştirebilmektedir. Karbapenemler *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerdir. Çalışmamızda imipenem'e %92.4 meropenem'e %90.4 oranında direnç saptanmış olup bu durum patojenin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır.

*Acinetobacter* spp.'nde yıllar içinde artan antibiyotik direnci antibiyotiklerin uygunsuz ve yaygın olarak kullanımına bağlı olup elimizdeki antibiyotik seçeneklerini giderek daraltmaktadır. Çalışmamızda kolistin'e %3,2 oranında direnç saptanmış olup en etkili antibiyotiğin kolistin olduğu düşünülmektedir. Daha sonra en fazla duyarlılık %43 oranında tigesiklin ve %26 oranında amikasinde olduğu görülmektedir. Bu antibiyotiklerin, ile kolistin direnci olan hastalarda ve kolistin kullanılacak olan hastalarda kolistin heterodirencinin dirence dönüşmesini önlemek için kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu kadar kısıtlı antibiyotikler içinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarında yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlarda moleküler tedavi üzerinde durulmaktadır. Örneğin; bakterisidal gen transfer terapisi, "cathelicidin"ler, radyo-immuno terapi, ve nano-partikül teknolojisi. Bunun yanında eflüks pompası inhibitörleri ve FabI ve FabK inhibitörleri gibi enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi ile geniş spektrumlu antibakteriyel etki gösteren yaklaşımlar bulunmakta ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde bakteriyofajların etkinliği uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak bu tedavi seçenekleri sadece deneysel aşamada bulunmaktadır.

*A.baumannii* enfeksiyonlarına yoğun bakım ünitelerinde daha çok rastlanmış ve hastalar arasında çapraz geçiş olduğu düşünülmektedir.

Karbapenem direncine sebep olan oksasilinaz enzimlerini araştırmak için yapılan Real-Time PCR sonuçlarına göre bütün suşlarda kromozomal kaynaklı OXA-23 ve OXA-51 enzim geni pozitif bulunmuş hiçbir izolatta OXA-58 enzim geni bulunamamıştır. Optimize PCR yöntemi ile çalışılan OXA-24 enzim geni %32 oranında diğer benzer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur.

*Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemleri geliştirmeli ve bunları doğru biçimde uygulamak gerekmektedir. Antibiyotik duyarlılık paternlerini izlemek ve moleküler epidemiyolojik çalışmaların yapılması, bakterinin kaynağında tespit edilerek yayılmasının önlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol review. 2008;21(3):538-82.
2. Durmaz R. Moleküler epidemiyolojinin prensipleri. Durmaz R (ed). Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001;139-147.
3. Wu F, Delle-Latta P. Molecular typing strategies. Semin Perinatol 2002;26: 357-366.
4. Özbey N. Karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında moleküler tiplendirme ve karbapenemazların araştırılması. 2012, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji, Uzmanlık Tezi, 84 sayfa Çanakkale, (Doç. Dr. Müşerref Tatman Otkun).
5. Pasanen T, Koskela S, Mero S, et al. Rapid molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* clones with i rep-PCR and evaluation of carbapenemase genes by new multiplex PCR in Hospital District of Helsinki and Uusimaa. PLoS One 2014;9(1):e85854.
6. Ağırbaş İ. Hastane Enfeksiyonları Maliyet Analizi. Ankara Üniversitesi Araştırma Projeleri, Ankara, 19.10.2012.
7. Karadağ L. Hastane Enfeksiyonları, El Yıkama, Tıbbi Atıklar, İzolasyon Önlemleri, 2013;2-2.
8. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dünder İH. Nazokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları. Flora 1999;4:170-6.
9. Weinstein RA. Nosocomial infection update. Emerg Infect Dis 1998;4:416-20.
10. Çetinkaya YŞ. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının izlemi, kontrolü ve korunma. Yoğun Bakım Derg 2002;2:16-25.

11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study, *Intensive Care Med* 2002;28:108-121.
12. Baumann P. Isolation of *Acinetobacter* from soil and water. *J. Bacteriology*, 1968;96:39–42.
13. Rossau R, Van Landschoot A, Gillis M, De Ley J. Taxonomy of *Moraxellaceae* fam. nov. a new bacterial family to accommodate the genera *Moraxella*, *Acinetobacter*, and *Psychrobacter* and related organisms. *Int. J. Syst. Bacteriol*, 1991;41:310–319.
14. CeSeifert H, Dijkshoorn L. Overview of the microbial characteristics, taxonomy, and epidemiology of *Acinetobacter*. In: Bergogne-Berezin E, Friedman H, Bendinelli M (eds). *Acinetobacter* Biology and Pathogenesis. New York: Springer, 2008:19-45.
15. Tan TY, Ng LS, Poh K. Susceptibility testing of unconventional antibiotics against multiresistant *Acinetobacter* spp. by agar dilution and Vitek 2. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:357-61.
16. O'Hara CM. Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST system and NID panel for identification of *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae*, and commonly isolated nonenteric gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2006;44:928-33.
17. Stürenburg E, Lang M, Horstkotte MA, Laufs R, Mack D. Evaluation of the MicroScan ESBL plus confirmation panel for detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of oxyimino-cephalosporin-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:870-5.
18. Bernardts AT, van der Toorn J, van Boven CP, Dijkshoorn L. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:303-8.
19. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *Acinetobacter* isolates. *Clin Microbiol* 2007;45:902-5.

20. Dijkshoorn L, Van Harsselaar B, Tjernberg I, Bouvet PJ, Vaneechoutte M. Evaluation of amplified ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Acinetobacter* genomic species. *Syst Appl Microbiol* 1998;21:33-9.
21. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L, Vaneechoutte M, Tang CT, Chang TC. 13. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2005;43:1632-9.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 28th Informational Supplement, 2018, M100-S28. CLSI.
23. Zarrilli R, Giannouli M, Di Popolo A, Tomasone F, Chu YW, Vaneechoutte M, et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species 13TU by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2009;47:1281-2.
24. Srivastava S, Singh V, Kumar V, Verma PC, Srivastava R, Basu V, et al. Identification of regulatory elements in 16S rRNA gene of *Acinetobacter* species isolated from water sample. *Bioinformation* 2008;3:173-6.
25. Ecker JA, Massire C, Hall TA, Ranken R, Pennella TT, Agasino Ivy C, et al. Identification of *Acinetobacter* species and genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2006;44:2921-32.
26. Siroy A, Cosette P, Seyer D, Lemaître-Guillier C, Vallenet D, Van Dorsselaer A, et al. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. *J Proteome Res* 2006;5:3385-98.
27. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter, Achromobacter, Chryseobacterium, Moraxella* and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 7 th ed. Washington DC: ASM Pres, 2002:749-775.
28. Bergogne-Berezin, E. Importance of *Acinetobacter* spp. (Ed: E.Bergogne-Berezin). *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*, 2008. Paris: Springer, 1-85. Seifert, H.

- Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology and predictors of mortality. *International journal of Medical Microbiology*, 1995;74:340-349.
29. Schreckenberger, P.C. and Graevenitz, A. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium* and other nonfermentative gram-negative rods (7th edition). (Eds. P.R. Murray, E.J. Baron, M.A. Pfaller, F.C. Tenover, R.H. Tenover). Washington: *Manual of Clinical Microbiology*, 1999;539-560.
  30. Bonomo RA, Szabo D. Mechanism of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 2006;43:49-56.
  31. Berezin BE, Towner KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148–165.
  32. Javad A, Hawkey PM, Heritage J, Snelling AM. Description of Leeds *Acinetobacter* medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important *Acinetobacter* spp. and comparison with Herellea agar and Holton's agar. *J Clin Microbiol* 1994;32:2353-2358.
  33. Allen, DM, Hartman, BJ. *Acinetobacter* species. (Eds. G.L. Mandel, J.E. Bennet, R. Dolin). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. (6th edition). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;2:2632-2636.
  34. Ayan M, Durmaz R, Aktas E, Durmaz B. Bacteriological, clinical and epidemiological characteristics of hospital acquired *Acinetobacter baumannii* infection in a teaching hospital. *The J Hosp Infect*, 2003;54(1):39–45.
  35. Bouvet PJ. and Grimont PA. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov, *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov, *Acinetobacter johnsonii* sp. nov, and *Acinetobacter junii* sp. nov, and emended description of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1986;36:228-240.

36. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalungu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates from intensive care units in Turkey. Comparison to previous three years. J Chemotherapy 2000;12:294-8.
37. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi-2016 Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Raporu. Ankara; 2017.
38. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. N Engl J Med 2008;358 (12):1271-1281.
39. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IZ, Benade S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. Microbes Environ, 2011;26:101-112.
40. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. International journal of medical microbiology, 1993;279:544-552.
41. Greene C, Vadlamudi G, Newton D, Foxman B, Xi C. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. Am J Infect Control. 2016 May 1 [cited 2017 Aug 17];44(5):e65-71.
42. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. Virulence. 2012 May 1 [cited 2017 Aug 17];3(3):243–50.
43. Kaplan N, Rosenberg E, Jann B, Jann K. Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus* BD4. Eur J Biochem. 1985 Oct 15 [cited 2017 Aug 17];152(2):453–8.
44. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. Mol Oral Microbiol. 2015 Feb [cited 2017 Aug 17];30(1):2–15.
45. Akalın, H. Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler. (Eds. M. Doğanay, S. Ünal). Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilim Tıp Yayınevi, 2003;269–289.

46. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clinical Microbiology and Infection*, 2002;8(3):144-153.
47. Willams JD. Beta laktamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefaperazon. *Clin Infect Dis*, 1997;24(3):494-497.
48. Tygacil Product Insert. Philadelphia: Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2005.
49. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, Husain S, Kwak EJ, Bhat S.V, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007;59(1):128-131.
50. Chambers HF. Other beta-lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;264-272.
51. Çakır N. Gram negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları (sefalosporinler). Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Usluer G (eds). *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları*. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004;410-428.
52. Karchmer AW. Cephalosporins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, New York: Churchill Livingstone, 2000;224-291.
53. Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M. Antimibiyotikler ve Kemoterapotikler. *Asya Mikrobiyoloji*. 5.Basım, İzmir: Asya Tıp Kitabevi, 2005;1-59.
54. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK. Global challenge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3741-3784.
55. Joshi SG, Litake GM, Niphadkar KB, Ghole VS. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a teaching hospital. *J Infect* 2003;9:187-190.

56. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40:1333-1341.
57. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. Clin Infect 1999;28:916-917.
58. Akalın H. Dirençli Mikroorganizma İnfeksiyonlarına Yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009;133-147.
59. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe<sup>2+</sup> cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004;53:592-599.
60. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005;56:611-614.
61. Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections: an update. Expert Opin Pharmacother 2012;13:2319-2336.
62. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: Target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J Antimicrob Chemother 2003;51:1109-1117.
63. Usluer G. Çoklu dirençli patojenler: Epidemiyoloji ve kontrol. Flora, 2002;7:135–41.
64. Cunha B A. Antibiotic resistance. Antibiotic therapy, Part I. Medical Clinics of North America, 2000;84:1407-29.
65. Mayer K H, Opal J M, Medeiros A A: Mechanisms of antibiotic resistance. Mandell, Bennet T, Dolin (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases, 1994;13:1015–18.
66. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. Int J Antimicrob Agents 2008;32:106-119.

67. Hartzell JD, Kim AS, Kortepeter MG, Moran KA. *Acinetobacter pneumonia: a review*. MedGenMed. 2007;9:4. Published online 2007 July 5.
68. Slama GT. Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay. Critical Care 2008;12:S4.
69. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK. Global challenge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(10):3741-3484.
70. Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. Clin Micr Rev 2001;14:933-51.
71. Livermore DM. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. Scand J Infect Dis 1991;78:7-16.
72. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*. Nat Rev Microbiol. 2007;5:939-51.
73. Nikaido H, Zgurskaya HI. AcrAB and related multidrug efflux pump of *Escherichia coli*. J Mol Microbiol Biotechnol 2001;3(2):215-218.
74. Li XZ, Nikaido H, Poole K. Role of mexA mexB-oprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995;(39):1948-1953.
75. Çiftçi İH, Aşık G, Karakeçe E, Öksüz L, et al. *Acinetobacter baumannii* İzolatlarında bla OXA Genlerinin Dağılımı: Çok Merkezli Bir Çalışma, Mikrobiyol Bült 2013;47(4):592-602
76. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Aminoglikozidler. 12. Baskı. Ankara: Türkiye: Pelikan Yayıncılık. 1977;s.:209-213.
77. Seward RJ, Lambert T, Towner KJ. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp. J Med Microbiol 1998;47:455-62.
78. Gür D. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere direnç ve aminoglikozidler değiştirici enzimler. ANKEM Derg. 1996;10:247-251.

79. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug – resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Eurosurveillance 2008;13(47):1-11.
80. Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde betalaktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıkların araştırılması ANKEM Derg 2008;22(2):72-80.
81. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.
82. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbial Rev 1995;8:557-84.
83. Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Hastane İnfek Derg 1997;1:38-45.
84. Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997;24:19-45.
85. Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. ANKEM Derg 1997;11:205-7
86. Livermore DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. JAntimicrob Chemother 1998;41:24-41.
87. Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 betalactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995;35:281-94.
88. Vahapoğlu H, Hall LM, Mülazımoğlu L, et al. Resistance to extended spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. J Med Microbiol 1995;43:294-299.
89. Paton, R. H., R. S. Miles, J. Hood, and S. G. B. Amyes. ARI-1:Beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Int. J. Antimicrob. Agents 1993;2:81–88.

90. Adams-Haduch JM, Paterson DL, Sidjabat HE, Pasculle AW, Potoski BA, Muto CA, et al. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates at a tertiary medical center in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3837-3843.
91. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology 2006;10.1111/j:1469-0691.
92. Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2005;49(8):3198-3202.
93. Turton JF, Woodforn N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *Journal Clinical Microbiology*. 2006;44(8):2974-2976.
94. Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang Q, Chen M, Xu Y, Zhu, Y. Molecular epidemiology of clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(11):4022-4028.
95. Bimbaum J, Kahan F M, Kroop H. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics: Discovery and development of imipenem-cilastatin. *Am J Med*, 1985;78(6):3–21.
96. Harold C, Neu M D. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med*, 1985;(2A):2–13.
97. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. The Nonfermentative Gram- Negative Bacilli. Lippincott Williams and Wilkins Sixth Edition, 2006;309-375.
98. Cicek AC, Saral A, Iraz M, et al. OXA- and GES-type  $\beta$ -lactamases predominate in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish University Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(5):410-5.

99. Öztürk R. Hastane Enfeksiyonları Kontrolünde Moleküler Mikrobiyoloji Metotlarının Önemi. Ed: Durmaz R IV. Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji Kursu, 3-7 Eylül 2007:64-75.
100. Günel T. Gen Anlatımının Kantitatif Analizi Real Time PCR. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:763-7.
101. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th Informational Supplement, 2010, M100-S20. CLSI.
102. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdinç FŞ, Üçler S, Tülek N. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalitenin ilişkisi. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:47-55.
103. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyük . Celal Bayar Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde hastane enfeksiyonlarının surveyansı. Yoğun Bakım Derg 2007;7:452-457.
104. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ege G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomiyal bakteriyemi etkenleri. ANKEM Derg 2010;24:12-19.
105. Kappstein I, Daschner FD. Nosocomial infections in intensive care units. CURR OPIN INFECT DIS 1990;3:509-512.
106. Larsen AR. Nosocomial infections. In: Hoeprich RD, Jordan MC, (eds). Infectious Diseases 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989:35-40.
107. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Ventilator ilişkili pnömoniler. KLİMİK Derg 1999;12:58-59.
108. Kurtoğlu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). ANKEM Derg 2011;25:35-41.

109. Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A, Özden S, Alkış Koçtürk S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde direnç profilinin incelenmesi. ANKEM Derg 2013;27:140-6.
110. Villers D, Espaze E, Coste-Byrel Metal. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Mikrobiological and clinical epidemiology, Ann Intern Med 1998;139(3):182-9.
111. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranının araştırılması, ANKEM Derg 2010;24(4):215-9.
112. Özdem B, Gürelık FÇ, Çelıkbilek N, Balıkçı H, Açıkgöz ZC. Çeşitli klinik örneklerden 2007-2010 yıllarında izole edilen *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profili, Mikrobiyol Bul 2011;45(3):526-34.
113. Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S, Öztekinici T, Atmaca S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin için disk difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarının iki farklı kritere göre değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2009;23(2):78-81.
114. Funda G, Fatma M S, İlhami Ç, Elife B, Berne A, Deniz G. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması ANKEM Derg 2013;27(1):7-12.
115. Salih C. Hasan I. Ata Nevzat Y. Mustafa B. Betil Özhak B. Sami K. Ali Pekcan D. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Ortadoğu Tıp Derg 2017;9(2):51-5.
116. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2009;23(4):177-81.
117. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg 2009;23:127-32.

118. Gül Yurtsever S, Altıner NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S. Hastane infeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2008;22(3):148-52.
119. Haddad FA, Van Horn K, Carbonaro C, Agüero-Rosenfeld M, Wormser GP. Evaluation of antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using the E test, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24(8):577-9.
120. Taşbakan MS, Pullukçu H, Korkmaz Erken P ve ark. Panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* ile gelişen ventilatör ilişkili pnömonilerde kolistin kullanımı, Mikrobiyol Bul 2009;43(1):61-70.
121. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Öztürk Z. Nozokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci, Hastane İnfeksiyon Derg 2002;6(1):19-23.
122. Özer M, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyon etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, İnfeksiyon Derg 2006;20(3):165-70.
123. İraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi, ANKEM Derg 2012;26(2):80-5.
124. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. J Infect Dev Ctries 2009;3:335-41.
125. Zhao SY, Jiang DY, Xu PC, et al. An investigation of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in a comprehensive hospital of East China. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015;14:7.
126. Sargın Altunok E, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. Anem Derg 2014;28:1-7.

127. Tünay H, Demirdal T, Demirtürk D. *Acinetobacter* infeksiyonlarında dirençe ilgili değişen tanımlamalar ve dirençte güncel durum. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2012;42:123-6.
128. Koo SH, Know KC, Cho HH, Sung JY. Geneticbasis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from three university hospitals in Chungcheong Province, Korea, Korean J LabMed 2010;30:498-506.
129. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeroginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg 2004;18:145-8.
130. Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19:17-21.
131. Akan Ö, Uysal S. Çoklu dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında tigesiklin in vitro etkinlik durumu. Mikrobiyol Bul 2008;42:209-15.
132. Köseoğlu Eser Ö, Ergin A, Haşcelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. Mikrobiyol Bul 2009;43:383-90.
133. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeroginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg 2012;26:55-60.
134. Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2011;25:22-6.
135. Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalara Ait Klinik İzolatların Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları J Turk Soc Intens Care 2017;15:21-7.

136. Özgür Akın FE, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin B ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması, Mikrobiyol Bul 2010;44(2):203-10.
137. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis N, Legakis NJ, Tsakris A. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. J Antimicrob Chemoth 2006;57:557-561.
138. Yang HY, Lee HJ, Suh JT, Lee KM. Outbreaks of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 B-lactamase in a tertiary care hospital in Korea. Yonsei Med J. 2009; 50(6):764-770.
139. Hou C, Yang F. Drug-resistant gene of *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-24</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub> and *bla*<sub>OXA-58</sub> in *Acinetobacter baumannii*. Int J Clin Exp Med 2015;8(8):13859-63.
140. Ma Z, Zhou LQ, Wang H, Luo LP. Investigations on the genomic diversity of OXA from isolated *Acinetobacter baumannii*. Genet Mol Res 2015;14(4):14711-6.
141. Al-Sultan AA, Evans BA, Aboulmagd E, et al. Dissemination of multiple carbapenem-resistant clones of *Acinetobacter baumannii* in the Eastern District of Saudi Arabia. Front Microbiol 2015;6:634.
142. Mohajeri P, Farahani A, Feizabadi MM, Ketabi H, Abiri R, Najafi F. Antimicrobial susceptibility profiling and genomic diversity of *Acinetobacter baumannii* isolates: a study in western Iran. Iran J Microbiol 2013;5(3):195-202.
143. Gür D, Korten V, Ünal S, Deshpande LM, Castanheira M. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY program sites. Journal of Medical Microbiology. 2008;57:1529-1532.
144. Keyik S, Arslan U, Türk Dağı H, Seyhan T, Fındık D. Investigation of OXA type beta-lactamases and PFGE patterns in *Acinetobacter baumannii* strains resistant to carbapenems. Mikrobiyol Bul 2014;48(4):556-65.

145. Ertürk A, Çiçek AÇ, Gümüş A, et al. Molecular characterisation and control of *Acinetobacter baumannii* isolates resistant to multi-drugs emerging in intensive care units. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2014;13:36.
146. Keskin H, Tekeli A, Dolapci İ, Öcal D. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında beta-laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. Mikrobiyol Bul 2014;48(3):365-76.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

1979'da Gaziantep'te doğdu. İlkokul, ortaokul ve liseyi Gaziantep'te tamamladı. 2003 yılında Malatya İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Bölümünden mezun oldu. 2004-2007 yıllarında Tekirdağ Çerkezköy Devlet Hastanesi, 2007-2009 yıllarında Kilis Devlet Hastanesi, 2012-2015 yıllarında Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde tıbbi laboratuvar teknikeri olarak görev yaptı. 2013' te Gaziantep Üniveristesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü bitirdi. 2015' te Sağlık Bakanlığı ünvan değişikliği sınavına girerek Giresun Prof. Dr. İlhan Özdemir Devlet Hastanesine Biyolog olarak atandı ve halen çalışmaktadır. 2014 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana bilim dalında yüksek lisansa başladı ve halen aynı bölümde devam etmektedir. Evli ve 1 oğlu ve 1 kızı vardır.

## 9.EKLER

### GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Acinetobacter Baumannii</i> Suşlarında Antibiyotik Direnç Durumlarının Belirlenmesi Ve Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 188                                                                                                                                                                    |

|                             |                  |                                                                              |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b> | ETİK KURULUN ADI | Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                       |
|                             | AÇIK ADRESİ:     | Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi 2. Kat Şehitkamil/Gaziantep |
|                             | TELEFON          | 0342 360 07 53 / 77704                                                       |
|                             | FAKS             | 0342 360 39 27                                                               |
|                             | E-POSTA          | gaunetikkurul@gmail.com                                                      |

|                                |                                                                                        |                                                              |                                 |                                       |  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>       | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç. Dr. Fahriye EKŞİ                                        |                                 |                                       |  |
|                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Tıbbi Mikrobiyoloji ABD                                      |                                 |                                       |  |
|                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD |                                 |                                       |  |
|                                | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                              |                                 |                                       |  |
|                                | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                              |                                 |                                       |  |
|                                | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                              |                                 |                                       |  |
|                                | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                              |                                 |                                       |  |
|                                | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                        | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                |                                                                                        | FAZ 2                                                        | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|                                |                                                                                        | FAZ 3                                                        | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| FAZ 4                          |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                     |                                 |                                       |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması       |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                     |                                 |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                     |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI         | <input type="checkbox"/>                                     |                                 |                                       |  |
|                                | İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA                                                             | <input type="checkbox"/>                                     |                                 |                                       |  |
|                                | Diğer ise belirtiniz :                                                                 |                                                              |                                 |                                       |  |
|                                | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>                                                    | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                        | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b> | Belge Adı                           | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili                            |                                    |                                |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                    |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |        |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b> | Belge Adı                           |        |                   | Açıklama                        |                                    |                                |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ  
İmza:

*[İmza]*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                        |  |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Klinik Örneklerden İzole Edilen <i>Acinetobacter Baumannii</i> Suşlarında Antibiyotik Direnç Durumlarının Belirlenmesi Ve Karbapenemaz Direnç Genlerinin Araştırılması |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 188                                                                                                                                                                    |  |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>           | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | Diğer:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                               |  |
|                                  | Karar No:2016 /188                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarih: 20.06.2016                                                                                                                                                      |  |
|                                  | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                                                                                        |  |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU        |                                                                                                        |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b> | Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ                                                                             |

| Unvanı/Adı/Soyadı          | Uzmanlık Alanı             | Kurumu                                         | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                             | Katılım *                                             | İmza |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|
| Prof. Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ | FARMAKOLOJİ                | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr. Mehmet KESKİN     | PEDİATRİ                   | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr.Feridun IŞIK      | GÖĞÜS CERRAHİ              | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. İlker SEÇKİNER   | ÜROLOJİ                    | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Ramazan BAL      | FİZYOLOJİ                  | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Bünyamin KISACIK  | İÇ HASTALIKLARI            | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr.Yasemin ZER       | MİKROBİYOLOJİ              | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Seval KUL           | BIYOİSTATİSTİK             | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi           | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr.Betül TAŞ     | AĞIZ DIŞ ve ÇENE CERRAHİSİ | Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN  | FARMAKOLOJİ                | Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü                  | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Eyüp ÇELİK                 | AVUKAT                     | Gaziantep Barosu                               | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| İrem ELBEYLİ               | MİMAR                      | Gaziantep Büyükşehir Belediyesi                | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Elden teslim aldım  
Osman KARABAY

