

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER TÜRLERİNDE DİRENÇ PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Özlem KİRİŞÇİ¹, Esra ÖZKAYA¹, Ahmet ÇALIŞKAN¹, Sevinç ÖZDEN²,
Sümevra ALKIŞ KOÇTÜRK³

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

²Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Ek Hizmet Binası, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

³Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Yörük Selim Ek Hizmet Binası, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

ÖZET

Acinetobacter türleri başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, hastanelerin çeşitli birimlerinde ciddi hastane infeksiyonlarından sorumlu önemli ve çoğu antibiyotiğe dirençli olan fırsatçı patojenlerdir. Bu çalışmada *Acinetobacter* suşlarının hastanemizdeki antimikrobiyal direnç paterninin saptanarak ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarının uygulamasında yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Haziran 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında 400 yataklı Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüm klinik birimlerden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *Acinetobacter* spp. suşları incelenmiştir. Bu süre içinde 101 hastaya ait 151 *Acinetobacter* spp. tanımlanmıştır. Bunların içinden 130 *Acinetobacter* spp. suşu çalışmaya alınmıştır. Aynı hastaya ait birden fazla izolat çalışmaya dahil edilmiş, bu izolatların seçilmesinde antibiyotik direnç paterninin farklı olması veya farklı dönemlerdeki kültür numunelerinde üreyen ve infeksiyon etkeni kabul edilen *Acinetobacter* spp. olması esas alınmıştır. *In vitro* antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir.

İzole edilen suşlarda antibiyotiklere en yüksek direnç oranı % 98 ile sefotaksim, seftriakson ve gentamisin için saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere direnç yüzdeleri ise imipenem % 87, meropenem % 94, seftazidim % 94, sefepim % 96, ampicilin-sulbaktam % 95, piperasilin-tazobaktam % 95, amikasin % 80, siprofloksasin % 94, levofloksasin % 89, trimetoprim-sülfametoksazol % 83 şeklinde bulunmuştur.

Çalışmamızda izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarında *in vitro* etkinliği en yüksek antibiyotik kolistin (% 99) olarak saptanmıştır. Diğer taraftan beta-laktamlar, siprofloksasinler, florokinolonlar, aminoglikozidler ve karbapenem grubu ilaçlara yüksek oranda direnç görülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter* spp., antibiyotik, direnç, disk difüzyon

SUMMARY

Investigation of Resistance Profiles of *Acinetobacter* spp. Isolated from Clinical Specimens

Acinetobacter species are important opportunistic pathogens that are highly resistant to antibiotics and responsible for serious infections in different units of hospitals especially intensive care units. Our aim was to determine antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter* strains in our hospital and to guide empiric treatments and the policies of antibiotic use.

Between June 2011 and June 2013, *Acinetobacter* spp. strains that were isolated from different samples sent from all the clinical units to the Microbiology Laboratory of Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital were examined. Within this period 151 *Acinetobacter* spp. were isolated from 101 patients. Of these 130 *Acinetobacter* spp. strains were included the study. More than one isolate from a particular patient could be included. While choosing these isolates, having different resistance patterns to antibiotics and growth from different samples which were accepted as a cause of infection were taken into account. Kirby-Bauer disc diffusion method was used to determine *in-vitro* antimicrobial susceptibility.

Among the antimicrobials tested, the highest resistance ratios were obtained for cefotaxime, ceftriaxone and gentamicin (98 %). Resistance rates for the other antibiotics were as follows: imipenem 87 %, meropenem 94 %, ceftazidime 94 %, cefepime 96 %, ampicillin-sulbactam 95 %, piperacillin-tazobactam 95 %, amikacin 80 %, ciprofloxacin 94 %, levofloxacin 89 % and trimethoprim-sulfamethoxazole 83 %.

Among the antimicrobials tested, highest *in vitro* susceptibility rate was detected for colistin (99 %). On the other hand, high resistance rates were determined for beta-lactams, cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems.

Keywords: *Acinetobacter* spp., antibiotic, disk diffusion, resistance

İletişim adresi: Özlem Kirişçi, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAHRAMANMARAŞ

Tel: (0344) 228 28 00/2159

e-posta: dr_ozlemgitmisoglu@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.08.2013, Yayına kabul: 23.09.2013

GİRİŞ

Acinetobacter türleri toprakta, suda ve çevrede bol miktarda bulunan aerobik bakterilerdir. Başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere, hastanelerin çeşitli birimlerinde ciddi hastane infeksiyonlarından sorumlu önemli fırsatçı patojenlerdir. Endotrakeal tüp ya da trakeostomilerle ilişkili pnömoni, endokardit, menenjit, deri ve yara infeksiyonları, peritonit ve üriner sistem infeksiyonları gibi çeşitli infeksiyonlara neden olabilmektedirler. Sporadik konjunktivit, osteomyelit ve sinovit vakaları da bildirilmiştir^(3,6,19,23). Travma, mekanik ventilasyon ve cerrahi işlemler bu mikroorganizma için nozokomiyal infeksiyonlarla ilgili önemli risk faktörleridir^(3,30).

Son yıllarda *Acinetobacter* türleri arasında aminoglikozidlere direncin artma eğiliminde olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁾. Yine nozokomiyal salgınlarda karbapenem dirençli *Acinetobacter* türlerini de içeren çoklu ilaca dirençli suşlarda bir artış görülmektedir⁽¹⁶⁾. Pek çok suşun çoklu antibiyotik direnci göstermesi (geniş spektrumlu beta-laktamlar, aminoglikozidler ve florokinolonlar) nedeniyle tedavinin güçleşmiş olması, *Acinetobacter* infeksiyonlarında kontrolün önemini artırmıştır^(25,34). Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının, duyarlı *Acinetobacter* infeksiyonlarına kıyasla hastanede yatma ve yoğun bakımda kalma süresini iki kat arttırdığı görülmüştür⁽³²⁾.

Bu çalışmada antibiyotiklere yüksek düzeyde direnç gösteren *Acinetobacter* suşlarının hastanemizdeki antimikrobiyal direnç paterninin saptanarak ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarının uygulamasında yol gösterici olması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Haziran 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında 400 yataklı Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na tüm klinik birimlerden gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *Acinetobacter* spp. suşları incelenmiştir. Bu süreç içinde 101 hastaya ait 151 klinik materyalde *Acinetobacter* spp. tanımlanmıştır. Bunların içinden 130

Acinetobacter spp. suşu çalışmaya alınmıştır. Aynı hastaya ait birden fazla izolat çalışmaya dahil edilebilmiştir. Bu izolatların seçilmesinde antibiyotik direnç paterninin farklı olması veya farklı dönemlerdeki kültür numunelerinde üreyen ve infeksiyon etkeni kabul edilen *Acinetobacter* spp. olması esas alınmıştır.

Klinik örnekler % 5 koyun kanlı agar (OR-BAK, Türkiye), "Eosin Methylene Blue" (EMB) agar (OR-BAK, Türkiye) ve çikolatamsı agar (OR-BAK, Türkiye) besiyerlerine ekilerek 35°C'de 24 saat aerobik ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında gözlenen koloniler değerlendirilmeye alınmıştır. *Acinetobacter* spp. düşünülen tipik kolonilerin koloni morfolojileri incelenmiş, Gram boyama, oksidaz, glukoz-laktoz-sükroz fermentasyon aktiviteleri ve katalaz reaksiyonları değerlendirilerek *Acinetobacter* spp. olarak tanımlama yapılmıştır.

Suşların antibiyotiklere duyarlılık testleri, Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına uygun olarak çalışılmıştır⁽⁷⁾. Kolonilerden steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 Mc Farland bulanıklığında olacak şekilde homojenize bakteri süspansiyonu hazırlanmıştır. Steril eküvyon yardımıyla 4 mm kalınlığındaki Mueller Hinton Agar (OR-BAK, Türkiye) besiyerine ekilmiştir, 2 cm aralıklarla piperasilintazobaktam (100 µg/10 µg), sefepim (30 µg), seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg), imipenem (10 µg), gentamisin (10 µg), amikasin (30 µg), siprofloksasin (5 µg), meropenem (10 µg), levofloksasin (5µg), trimetoprim-sülfametoksazol (1.25 µg/23 µg), ampisilinsulbaktam (10/10 µg) ve kolistin (10 µg) diskleri yerleştirilmiştir. Plaklar 35°C'de 18- 24 saat etüdebekletilmiştir. Kontrolsuşu olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

Kolistin duyarlılığı *Paeruginosa* için kullanılan disk difüzyon zon çapları baz alınarak değerlendirilmiştir⁽⁷⁾. Disk difüzyon testi ile kolistin dirençli bulunan suşun tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılığı Phoenix sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile üretici firma önerileri doğrultusunda tekrarlanmış ve minimal inhibitör konsantrasyon değeri (MİK) saptanmıştır.

BULGULAR

Tüm birimlerden laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik materyallerden üreyen 101 hastaya ait 130 *Acinetobacter* spp. suşu çalışmaya alınmıştır. *Acinetobacter* spp. suşlarının 105 (% 81) tanesi yoğun bakımlardan üretilmiş ve dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu grupta ilk sırayı % 87 ile Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi almıştır. Yoğun bakım ünitelerinden en fazla gelen örnek türü ise 69 (% 66) tane ile trakeal aspirasyon örneği olmuştur.

Tablo 1. Örneklerin yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı.

YBÜ ^a	Materyal TA ^b	Balgam	Kan	Kateter	İdrar	Yara	Toplam
AYBÜ ^c	63	1	16	3	5	3	91
KVC ^d YBÜ	-	-	1	-	-	-	1
NÖROLOJİ YBÜ	6	1	-	-	4	2	13
Toplam	69	2	17	3	9	5	105

^aYoğun Bakım Ünitesi, ^bTrakeal aspirasyon örneği, ^cAnestezi Yoğun Bakım Ünitesi, ^dKardiyovasküler Cerrahi.

Servislerden gelen örnekler Tablo 2’de gösterilmektedir. Servislerden en fazla gelen örnek türü yara yeri (% 70) örneği olmuştur.

Tablo 2. Örneklerin servislere göre dağılımı.

Servis	Materyal	Balgam	İdrar	Yara	Toplam
Beyin Cerrahisi	-	-	2	-	2
Fizik Tedavi	-	-	1	-	1
Göğüs Cerrahisi	-	-	-	3	3
Göğüs Hastalıkları	1	-	-	-	1
İntaniye	-	-	1	4	5
KVC ^a	-	-	-	1	1
Nöroloji	-	-	1	-	1
Ortopedi	-	-	-	5	5
Plastik Cerrahi	-	-	-	3	3
Üroloji	-	-	1	-	1
Toplam	1	1	6	16	23

^aKardiyovasküler Cerrahi

Polikliniklerden gelen örnekleri incelediğimizde; İntaniye polikliniğinden bir yara yeri örneği ve nefroloji polikliniğinden bir kateter örneği çalışmaya dahil edilmiştir.

Acinetobacter spp. suşlarında duyarlılık oranları Tablo 3’te verilmiştir. Test edilen suşlara karşı en az direncin kolistine (% 0.7); en fazla direncin ise sefotaksime (% 98), seftriaksona (% 98) ve sefepime (% 96) karşı olduğu saptanmıştır. Değerlendirmeye alınan 130 suşun sadece bir tanesi kolistin dirençli bulunmuştur. Bu suş

Phoenix sistemi ile de kolistine dirençli olarak saptanmıştır (MİK değeri 4 µg/mL).

Tablo 3. *Acinetobacter* spp. suşlarında antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Dirençli suş/ Test edilen suş*	Direnç oranı (%)
Ampisilin-sulbaktam	96/101	95
Seftazidim	110/117	94
Sefotaksim	122/125	98
Seftriakson	123/126	98
Sefepim	105/109	96
Gentamisin	113/115	98
Amikasin	65/81	80
Siprofloksasin	92/98	94
Levofloksasin	74/83	89
Trimetoprim-sülfametoksazol	85/102	83
Piperasilin-tazobaktam	106/111	95
İmipenem	109/125	87
Meropenem	47/50	94
Kolistin	1/130	0.7

*Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Acinetobacter spp. çeşitli çevresel ortamlarda, sıklıkla kullanılan mekanik aletlerin yüzeylerinde, hastalarda ve personelde kolonize olarak uzun süre canlılıklarını sürdürebilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çoğunlukla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları risk faktörü oluşturmakta ve sıklıkla bu birimlerden izole edilmelerine neden olmaktadır⁽²⁶⁾.

Yapılan farklı çalışmalarda *Acinetobacter* spp. suşlarının en çok yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği rapor edilmiştir^(13,15,20,28). Bizim çalışmamızda da izolatların çoğunluğu (% 81) yoğun bakımlardan izole edilmiştir. Yoğun bakım servisleri arasında en fazla izolasyon % 87 ile (n=91) Anestezi-Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi’nden yapılmıştır. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada *Acinetobacter* spp. suşları en çok solunum sistemi, kan kültürü, yara ve idrar örneklerinden izole edilmiştir^(1,11,12,28). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde *Acinetobacter* spp. suşlarının 69’u (% 53) trakeal aspirasyon, 22’si (% 17) yara yeri, 17’si (% 13) kan kültürü örneklerinden izole edilmiştir.

Acinetobacter spp. türleri sıklıkla birçok antibiyotiğe direnç gösterdikleri için tedavide güçlüğü neden olmakta ve hastanede yatan hastalar için ciddi tehdit oluşturmaktadırlar. Bu bakterilerde gözlenen antibiyotik direnci, antibiyotik kullanma alışkanlığı ve çevresel faktörle-

rin de etkisiyle çeşitli hastaneler ve ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir⁽⁴⁰⁾. *Acinetobacter* türleri birçok antibiyotige intrinsik direnç göstermeleri ve çeşitli sınıf antibiyotiklere direnç geliştirme potansiyeline sahip olmaları nedeniyle önemli nozokomiyal patojenlerdir. *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin zaman içinde değiştiği gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *A.baumannii* için direnç oranları oldukça geniş aralıklarda bildirilmiştir. 2000-2005 yıllarında ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç oranları imipenem için % 0-63, siprofloksasin için % 32-87, amikasin için % 20-70, sefepim için % 46-93.3, ofloksasin ve gentamisin için % 62-87, trimetoprim-sülfametoksazol için % 63-75, piperasilin-tazobaktam için % 44.1-100, seftriakson için % 77-85, piperasilin için % 77.5-100, ampisilin-sulbaktam için % 35-92.5 arasında değişmektedir^(2,8,9,14,18,36,37,41,42,43). Bizim çalışmamızda antibiyotiklere en yüksek direnç oranı % 98 ile sefotaksim, seftriakson ve gentamisinde saptanmıştır. Diğer antimikrobiyaller için bulduğumuz yüksek direnç oranları da literatürle uyumludur.

Beta-laktamaz inhibitörlerinden olan sulbaktamın *Acinetobacter* spp. üzerine direkt bakterisidal etkinliğinden faydalanmak için ampisilinle kombine preparatları kullanılmaktadır⁽²¹⁾. Ülkemizde yapılan çalışmaları incelediğimizde sulbaktam içeren kombinasyonlarda yüksek direnç oranları saptanmıştır. Iraz ve ark.⁽¹⁷⁾ *A.baumannii* suşlarının piperasilin-tazobaktama %93 ve sefoperazon-sulbaktama %91, ampisilin-sulbaktam % 94 oranlarında dirence sahip olduğu göstermişlerdir. Gözütok ve ark.⁽¹¹⁾ *A.baumannii* suşlarında piperasilin-tazobaktama % 97 oranında direnç bulmuşlardır. Çalışmamızda piperasilin-tazobaktama % 95, ampisilin-sulbaktama % 95 oranlarında direnç belirlenmiştir.

Ülkemizde izole edilen *A.baumannii* türlerinin % 91-100 kadarı geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli bulunmuştur^(1,11,24). Çalışmamızda sefotaksime % 98, seftriaksone % 98, seftazidime % 94, sefepime % 96 oranında saptanan direnç, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Yüksek oranda saptanan bu direnç, bu grup antibiyotiklerin hastanemizde ampirik tedavi olarak sıkça kullanımına bağlı

olduğunu düşündürmektedir.

Florokinolonlar keşfedildikten sonra ülkemizde de sıkça kullanılan antibiyotikler arasında yerlerini almışlardır. Bu grup ilaçlara karşı yapılan direnç araştırmalarında *A.baumannii* suşlarında bu antibiyotiklere karşı direnç oranlarının % 32.5-100 arasında olduğu gözlemlenmiştir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda siprofloksasine % 94 ve levofloksasine % 89 oranında saptanan direnç oranları florokinolonların *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde yerini arka sıralara bıraktığını göstermektedir.

Çok ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarında aminoglikozitler başka antimikrobiyal ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Gözütok ve ark.⁽¹¹⁾ *A.baumannii* suşlarında gentamisine % 54, amikasin % 59; Aral ve ark.⁽¹⁾ gentamisine % 15, amikasin % 19; Mansur ve ark.⁽²⁴⁾ tobramisine % 27, gentamisine % 21, amikasin % 14 oranlarında direnç bildirmişlerdir. Gül Yurtsever ve ark.⁽¹³⁾ ise netilmisine % 76, amikasin % 63, tobramisine % 58, gentamisine % 24 duyarlılık belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda en yüksek aminoglikozit duyarlılığı % 20 ile amikasin karşı görülmüştür.

Karbapenemler çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan güncel antibiyotiklerdir⁽²⁷⁾. Bununla birlikte karbapenem direnci giderek daha çok rapor edilmekte ve günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. *Acinetobacter*'lerde karbapenem direncine yol açan en önemli faktör, dış membran geçirgenliğinin azalması ve AmpC tipi beta-laktamaz üretmeleridir^(33,38). *Acinetobacter*'lerde kazanılmış karbapenem direnci sıklıkla karbapenemaz üretimiyle ilişkilidir ki; IMP, VIM ve SIM tipi metallolaktamaz veya OXA-23,OXA-24 ve OXA-58, tip D sınıfı karbapenemazların üretimi bunlar arasındadır^(5,31). Doğal oksasilinazın (OXA-51) aşırı üretimi de *A.baumannii*'de kazanılmış karbapenem direnci ile ilişkilendirilebilmektedir⁽¹⁰⁾. *Acinetobacter* kaynaklı infeksiyonlarda, etkinlikleri varsa karbapenemler ilk seçilmesi gereken antibiyotik grubudur, ancak ülkemizde ve dünya genelinde bu grup antibiyotik sınıfına da giderek artan oranlarda direnç geliştiği görülmüştür. Karbapeneme dirençli *Acinetobacter* suşları dünyada yaygın olarak bildirilmiştir^(5,22). Bizim çalış-

mamızda imipeneme % 87, meropeneme % 94 oranında direnç saptanmıştır.

Gram negatif bakterilerde direnci tanımlamada kullanılan terimler açısından uluslararası uzlaşa henüz sağlanmamış görünmektedir. Genel eğilim ≥ 3 ilaç grubuna direnç görülmesinin çoklu ilaç direnci (ÇİD) olarak tanımlanması yönündedir⁽¹⁰⁾. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter* suşlarında kolistin veya tigesiklin tek tedavi seçeneği olarak kalmaktadır. Fakat son yıllarda Avrupa ülkelerinde yapılan sürveyans çalışmalarında kolistine karşı % 3 oranında direnç gözlenmiştir⁽³⁵⁾. Son yıllarda pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de karbapenem direncinin artması, uzun yıllar önce yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanan kolistin tedavide kullanımını yeniden ön plana çıkartmıştır. Ülkemizde bu ilaca karşı direnç henüz yüksek seviyede görülmemektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kolistin duyarlılığı % 91 ile % 100 arasında değişmektedir^(24,29). Çalışmamızda kolistin duyarlılığı % 99.03 olarak saptanmış, yalnızca bir suşta kolistin direnci tespit edilmiş ve bu direnç ikinci bir yöntem olarak otomatize bir sistem ile doğrulanmıştır. Fakat *Acinetobacter* spp. için CLSI'nın önerdiği tek standart yöntem broth mikrodilüsyon ile doğrulama yapılmıştır⁽⁷⁾.

Sonuç olarak; çoğul antibiyotik direncine sahip *Acinetobacter* suşlarının yayılımının sınırlanabilmesi için, in vitro antibiyotik duyarlılık profillerinin düzenli aralıklarla izlenmesi, her hastanenin kendi antibiyotik direnç profilini belirleyip akılcı ilaç kullanım politikalarını belirlemesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı bir şekilde uyumun sağlanmasının gerekli olduğu kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2010;24(4):215-9.
2. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen non-fermentatif Gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki 4 yıllık değişim (1995-1999), *ANKEM Derg* 2000;14(2):153.
3. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features, *Clin Microbiol Rev* 1996;9(2):148-65. PMID:8964033 PMCID:PMC172888
4. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. PCR-based DNA fingerprinting (REPPCR,AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Clin Microbiol Infect* 2000;6(12):635-43.
5. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):1-3. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki425> PMID:16332731
6. Buxton AE, Anderson RL, Werdegar D, Atlas E. Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus*, *Am J Med* 1978;65(3):507-13. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90777-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(78)90777-5)
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S3 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 23rd Informational Supplement, 9th. CLSI, Wayne, PA (2013).
8. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z. Nosokomiyal *Acinetobacter* izolatlarında antibiyotik direnci, *Hastane Enfeksiyon Derg* 2002;6(1):19-23.
9. Gazi H, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, İnmez E, Dinç G, Özbakkaloğlu B. Yoğun bakım ünitesinde ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında in vitro antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 2005;19(3):115-8.
10. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, On behalf of ReAct-Action on antibiotic resistance: Clinical and economic impact of Gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):813-21. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01169-07> PMID:18070961 PMCID:PMC2258516
11. Gözütok F, Sarıgüzel Mutlu F, Çelik İ, Berk E, Aydın B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2013;27(1):7-12.
12. Gülhan B, Nergiz Ş, Meşe S, Özekinci 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.
13. Gül Yurtsever S, Altın NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen

- Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(3):148-52.
14. Gürler N, Öngen B, Kurtay Demir F, Öksüz L, Karayay S, Töreci K. 1999 yılında cerahat, yara sürüntüsü ve benzeri örneklerden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobik maddelere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2000;14(2):161.
 15. 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.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-005-1366-y>
PMid:16133416
 16. Hsueh PR, LJ, Chen CY et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan, *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):827-32.
PMid:12141969 PMCid:PMC2732518
 17. Iraz M, Ceylan A, Akkoyunlu Y. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi, *ANKEM Derg* 2012;26(2):80-5.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.080>
 18. Karsligil T, Balcı I, Zer Y. Antibacterial sensitivity of *Acinetobacter* strains isolated from nosocomial infections, *J Int Med Res* 2004;32(4):436-41.
<http://dx.doi.org/10.1177/147323000403200414>
PMid:15303777
 19. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6.baskı kitabında, s.316-55, Lippincott, Philadelphia (2006).
 20. Kurtoglu MG, Opus A, Kaya M, Keşli M, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010), *ANKEM Derg* 2011;25(1):35-41.
 21. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;8(3):144-53.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x>
 22. Livermore DM. The threat from the pink corner, *Ann Med* 2003;35(4):226-34.
<http://dx.doi.org/10.1080/07853890310001609>
PMid:12846264
 23. Lyons RW. Ecology, clinical significance and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* and *Moraxella*, "Gilardi GL (ed). Nonfermentative Gram Negative Rods: Laboratory Identification and Clinical Aspects" kitabında s.159-79, Marcel Dekker New York (1985).
 24. 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.
 25. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, Sonke PB, Waites KB. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):881-5.
PMid:9145838 PMCid:PMC163819
 26. Mulin B, Talon D, Viel JF et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(7):569-76.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01690727>
PMid:7588840
 27. Navon-Venezia S, Ben-Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting, *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(4):306-13.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.qco.0000171920.44809.f0>
PMid:15985826
 28. 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. PMid:21935786
 29. 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. PMid:20549954.
 30. Parvez FM, Jarvis WR. Nosocomial infections in the nursery, *Semin Pediatr Infect Dis* 1999;10(2):119-29.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1045-1870\(99\)80043-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1045-1870(99)80043-0)
 31. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):826-36.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
PMid:16882287
 32. Punpanich W, Munsrichoom A, Srisarang S, Treeratweeraphong V. In vitro activities of colistin and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*, *J Med Assoc Thai* 2011;94(Suppl 3):S95-100.
PMid:22043760
 33. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of car-

- baopenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City, *Clin Infect Dis* 2003;37(2):214-20.
<http://dx.doi.org/10.1086/375821>
PMid:12856214
34. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* species, *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(4):750-3.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.37.4.750>
35. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, *Euro Surveill* 2008;13(47):pii19045.
36. Tatman-Otkun M, Gürcan Ş, Özer B, Türe M. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* kökenlerinde 1994'den 2000'e yıllık antibiyotik direnç değişimi, *ANKEM Derg* 2003;17(1):1-6.
37. Toraman ZA, Çelik AÖ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması, *Fırat Tıp Derg* 2003;8(1):20-2.
38. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Consideration in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1268-74
<http://dx.doi.org/10.1086/374847>
PMid:12746772
39. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(4):284-95.
<http://dx.doi.org/10.1086/502205>
PMid:12725359
40. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology, *Ann Intern Med* 1998;129(3):182-9.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00003>
PMid:9696725
41. Yapar N, Erdenizmenli M, Gülay Z. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Staphylococcus* türlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 2000;14(4):507-9.
42. Yavuz M, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2006;20(2):107-10.
43. Yaylı G, Aksoy S. Hastane infeksiyonlarından izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33(1):61-3.