

## E-TEST YÖNTEMİYLE METALLO-BETA-LAKTAMAZ VARLIĞI SAPTANAN ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARINDA AMİNOGLİKOZİD DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Zeynep ERDİL, M.Hamidullah UYANIK, Dilek VURAL KELEŞ, Hayrunisa HANCI, Esra GÜLTEKİN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

### ÖZET

Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında aminoglikozidler diğer antimikrobiyal ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Sınıf B beta-laktamaz olan metallo-beta-laktamaz (MBL) enzimi üreten Gram negatif bakterilerin klinik örneklerden izole edilme sıklığı gittikçe artmaktadır. MBL enzimi monobaktamlar hariç bütün beta-laktamların hidrolize olmalarına neden olabilmektedir. MBL'yi kodlayan genler genelde integronlarla taşınır, yüksek derecede aktarılabilir özelliğe sahiptir. MBL enzimini kodlayan gen kasetleri ayrıca aminoglikozid grubu antibiyotiklerin direnç gelişimine neden olan gen kasetlerini de taşırlar. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında MBL üretimi ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Ocak 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen toplam 74 *A.baumannii* suşu çalışma kapsamında incelenmiştir. Birden fazla üremesi olan hastaların sadece ilk üremesi çalışmaya dahil edilmiştir. Tür düzeyinde tanımlama konvansiyonel yöntemlerle ve VITEK 2 compact (bioMérieux, France) otomatize sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Amikasin, tobramisin, gentamisin ve imipenem inhibisyon zon çapları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri dikkate alınarak değerlendirilmiş, imipenem direnci saptanan suşların MBL üretimi imipenem/imipenem-EDTA içeren E-test stripleri kullanılarak fenotipik olarak tespit edilmiştir.

Test edilen 74 *A.baumannii* suşunun 46'sı (% 62.2) imipeneme dirençli, 28'i (% 37.8) imipeneme duyarlı bulunmuştur. İmipeneme dirençli suşların tamamında MBL varlığı saptanmıştır. En yüksek aminoglikozid direnci MBL pozitif suşlarda % 80.4 oranında gentamisine; MBL negatif suşlarda ise % 25 oranında amikaseine ve yine % 25 oranında gentamisine karşı saptanmıştır. MBL pozitif suşlardaki aminoglikozid direnci MBL negatif suşlara oranla çok daha yüksek oranda bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Hastanemizde izole edilen *A.baumannii* suşlarında yüksek oranda MBL üretimi tespit edilmiş olup bu suşlardaki gentamisin direncinin de yüksek olması nedeniyle söz konusu antibiyotik kullanımının kısıtlanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, aminoglikozid direnci, metallo-beta-laktamaz

### SUMMARY

#### Investigation of Aminoglycoside Resistance in Metallo-Beta-Lactamase Producing *Acinetobacter baumannii* Strains

Aminoglycosides might be used in combination for treatment of resistant *Acinetobacter* strains. Metallo-beta-lactamase (MBL), a Class B beta-lactamase, producing Gram negative rods have been increasingly isolated from clinical specimens. MBL can hydrolyze beta-lactams from all classes except the monobactams. MBL encoding genes are generally transferred by integrons and have highly transferrable. MBL coding gene cassettes that may also carry the gene cassettes causing aminoglycoside resistance. The aim of this study was to determine the relationship between MBL production and aminoglycoside resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood cultures.

A total of 74 *A.baumannii* strains isolated from blood cultures in Atatürk University Research Hospital were examined in this study during the period from January 2012 to June 2013. Only the first isolated strains for each patient were included. Isolates were identified by conventional methods and automated VITEK 2 compact system (bioMérieux, France). Antimicrobial susceptibility was determined by Kirby-Bauer disc diffusion method. Antimicrobial susceptibility to amikacin, tobramycin, gentamicin and imipenem were evaluated according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. The MBL production of imipenem resistant strains was tested phenotypically using E-test stripes which contained imipenem/imipenem-EDTA.

Forty-six (62.2 %) of the 74 *A.baumannii* strains were imipenem resistant; whereas twenty-eight (37.8 %) of them were sensitive. MBL production was found in all of the imipenem resistant strains. 80.4 % of MBL producing strains were resistant to gentamicin; whereas in non MBL producing strains resistance ratio were 25 % to amikacin and 25 % to gentamicin. The resistance of MBL producing *Acinetobacter* strains against the aminoglycoside antibiotics was significantly higher than the resistance of the non-MBL producing *Acinetobacter* strains ( $p<0.05$ ).

It was concluded that the usage of gentamicin should be restricted in our hospital due to high resistance rates for mentioned agent, especially in MBL producing *Acinetobacter* strains.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, aminoglycoside resistance, metallo-beta-lactamase

İletişim adresi: Zeynep Erdil, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ERZURUM  
Tel: (0442) 344 69 32; GSM: (0506) 713 75 91  
e-posta: drzeynepb@hotmail.com  
Alındığı tarih: 09.12.2013, Yayına kabul: 24.03.2014

## GİRİŞ

*Acinetobacter* türleri toprak, su ve yiyeceklerde saprofit olarak yaşayabilen, çevrede oldukça yaygın bulunan nonfermentatif mikroorganizmalardır<sup>(3)</sup>. Derinin normal florasında özellikle koltukaltı, kasık, tırnak gibi nemli bölgeler başta olmak üzere sağlıklı bireylerin yaklaşık % 25'inde kolonize olabilmektedirler<sup>(12)</sup>. Özellikle salgın dönemlerinde yapılan çeşitli çalışmalarda hastanede yatan hastalarda % 75 gibi yüksek bir kolonizasyon oranına sahiptirler<sup>(37)</sup>. Genellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda septisemi, pnömoni, cilt ve yara infeksiyonları, endokardit, menenjit, idrar yolu infeksiyonlarında etken olarak izole edilmektedirler. Hastane infeksiyonlarının yanında toplumdan kazanılmış infeksiyonlara da sebep olmaktadır<sup>(8)</sup>. *Acinetobacter* kaynaklı pnömonilerde mortalite oranı % 30-75 olarak bildirilmiştir. *Acinetobacter*'e bağlı infeksiyonlar diğer etkenlere bağlı hastane infeksiyonlarından daha kötü seyretmekle birlikte prognoz infeksiyon tipi ile ilişkilidir<sup>(12,16)</sup>.

*Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenem, sulbaktam ve kolistin ilk tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak, karbapenemlerin ampirik tedavide yaygın olarak kullanılması, bunlara karşı direnç oranlarının artmasına neden olmaktadır<sup>(22,23)</sup>. Dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında aminoglikozidler diğer antimikrobiyal ajanlarla kombine olarak kullanılabilir<sup>(32)</sup>.

Sınıf B beta-laktamaz olan metallo-beta-laktamazların (MBL) en önemli özelliği karbapenemleri hidrolize edebilmeleridir<sup>(13,26)</sup>. Bazı MBL türleri aynı zamanda çoğu beta-laktam grubunu da hidrolize edebilirler. Dolayısıyla, MBL üreten mikroorganizmalar söz konusu olduğunda beta-laktam antibiyotiklerin kullanılabilirliği ciddi olarak sınırlanmış olur<sup>(4)</sup>.

MBL'yi kodlayan genler genelde integronlarla taşındıklarından yüksek derecede aktarılabılır özelliğe sahiptirler. MBL enzimini kodlayan gen kasetleri ayrıca kanamisin, neomisin, amikasin ve streptomisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotiklerin direnç gelişimine neden olan gen kasetlerini de taşırlar. Aminoglikozid ve beta-laktam direnç genlerini taşıyan gen kasetleri bir integrondan diğerine serbestçe dolaşabilmektedir<sup>(11,14,33,36)</sup>.

Bu çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarında MBL üretimi ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2012-1 Haziran 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çeşitli kliniklerden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 13,150 kan kültürü örneğinden farklı hastalara ait toplam 100 *A.baumannii* suşu üretilmiştir. Bu suşların 72'si imipeneme dirençli, 28'i ise imipeneme duyarlı bulunmuştur. İmipeneme duyarlı suşların tamamı, imipeneme dirençli suşlardan ise 46 suş randomize seçilerek toplam 74 *A.baumannii* suşu çalışmaya dahil edilmiştir.

*Acinetobacter* türlerinin tanımlanmasında konvansiyonel biyokimyasal testler ve VITEK-2 compact (bioMerieux, France) otomatize sistemi kullanılmıştır. Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Amikasin (AK), tobramisin (TOB), gentamisin (CN) ve imipenem (IPM) inhibisyon zon çapları Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir<sup>(17)</sup>.

İsepamisin (ISP) için inhibisyon zon çapları  $\leq 14$  mm dirençli, 15-16 mm orta duyarlı ve  $\geq 17$  mm duyarlı; netilmisin (NET) için inhibisyon zon çapları  $\leq 12$  mm dirençli, 13-14 mm orta duyarlı ve  $\geq 15$  mm ise duyarlı olarak değerlendirilmiştir<sup>(10,29)</sup>.

IPM direnci saptanan suşların MBL üretimi IPM/IPM-EDTA içeren (Liofilchem s.r.l, İtalya) E-test stripleri kullanılarak fenotipik olarak tespit edilmiştir. IPM minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri IPM-EDTA MİK değerine oranlandığında sekiz ve üzerinde değer bulunması durumu MBL varlığı lehine yorumlanmıştır<sup>(44)</sup>.

## BULGULAR

Test edilen 74 *A.baumannii* suşundan imipeneme dirençli 46 (% 62.2) suşun tamamında

MBL varlığı saptanmıştır. MBL pozitif suşlarda en yüksek aminoglikozid direnci % 80.4 oranında CN'de, en düşük direnç ise % 60.8 oranında TOB ve NET'te bulunmuştur. MBL negatif suşlarda en yüksek aminoglikozid direnci % 25 oranında AK ve yine % 25 oranında CN'de, en düşük direnç ise % 17.9 oranında TOB, NET ve ISP'de saptanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları ve MBL üretimi Tablo'da gösterilmiştir.

**Tablo.** *Acinetobacter* suşlarında MBL varlığı ve aminoglikozidlere karşı direnç durumu [n (%)].

Antibiyotikler	MBL		p
	Pozitif (n=46)	Negatif (n=28)	
Amikasin	33 (71.7)	7 (25.0)	<0.05
Tobramisin	28 (60.8)	5 (17.9)	<0.05
Gentamisin	37 (80.4)	7 (25.0)	<0.05
Isepamisin	29 (63.0)	5 (17.9)	<0.05
Netilmisin	28 (60.8)	5 (17.9)	<0.05

## TARTIŞMA

*Acinetobacter* türleri genellikle fırsatçı patojen olarak değerlendirilmektedirler. Septisemi, pnömoni, endokardit, menenjit, ürogenital sistem, yara yeri ve cerrahi alan infeksiyonu gibi birçok hastane infeksiyonuna neden oldukları bildirilmektedir<sup>(8)</sup>. *A.baumannii* en yaygın *Acinetobacter* türü olarak klinik örneklerden izole edilmektedir<sup>(28)</sup>.

*A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler ilk sırada tercih edilen antibiyotiklerdendir<sup>(39)</sup>. Ancak dünya genelinde *A.baumannii* suşlarında karbapenemlere direnç artışı olduğu bilinmektedir. *Acinetobacter* suşlarının antipsödomonal penisilinler, karbapenemler, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlar olmak üzere en az üç farklı sınıftaki antibiyotige direnç göstermesine çoğul ilaç direnci denir. Çoğul ilaç dirençli suşların izole edilme oranlarındaki artış *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde önemli problem olmakta ve tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri azalmaktadır. Son zamanlarda panrezistan kökenlerle ilişkili infeksiyonlarda bildirilmektedir. Antimikrobiyal direnç oranları merkezden merkeze farklılık gösterse de çoğul dirençli kökenlerin giderek artması endişe vericidir<sup>(41)</sup>.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda

*Acinetobacter* suşlarında IPM için yüksek oranlarda direnç saptanmıştır. Özer ve ark.<sup>(43)</sup> % 56, Bayram ve Balcı<sup>(9)</sup> % 64, Ardıç ve ark.<sup>(6)</sup> % 77, Gülhan ve ark.<sup>(25)</sup> % 56, Iraz ve ark.<sup>(27)</sup> % 92 oranında IPM direnci bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kan kültürlerindeki *A.baumannii* suşlarında IPM direnci % 72 oranında saptanmıştır.

Özellikle çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinde alışılmış tedavi tek başına veya tobramisin ve amikasin gibi bir aminoglikozidle birlikte başka bir etkin antimikrobiyal ajanın kullanılmasıdır. Antibiyotik kombinasyonları özellikle yoğun bakım ünitelerindeki hastaların ampirik tedavisinde tercih edilmektedirler<sup>(32)</sup>.

Aral ve ark.<sup>(5)</sup>'nin 2010 yılında yaptıkları çalışmada *A.baumannii* suşlarında % 85 CN, % 81 AK direnci bildirilmiştir; Mansur ve ark.<sup>(31)</sup> % 79 CN, % 86 AK, % 73 TOB; Gül Yurtsever ve ark.<sup>(24)</sup> % 76 CN, % 37 AK, % 42 TOB, % 24 NET direnci saptamışlardır. Iraz ve ark.<sup>(27)</sup> 2012'de *Acinetobacter* türlerinde antibiyotik direnç oranlarını inceledikleri çalışmada % 54 CN, % 69 AK, % 87 TOB, % 15 NET direnci bildirmişlerdir. Evrensel ve ark.<sup>(19)</sup> *Acinetobacter* türlerinde % 47.7 AK, % 52.3 TOB ve % 19.8 NET direnci saptamışlardır. Bizim çalışmamızda % 60 ile CN *A.baumannii* suşlarında en yüksek oranda direnç saptanan aminoglikoziddir. Bunu % 54 oranıyla AK, % 46 oranıyla ISP ve % 45 oranıyla TOB ve NET takip etmektedir.

*Acinetobacter* türlerinde hızla yayılan ve geniş antibakteriyel direnç spektrumuna neden olan metallo-enzimler infeksiyonların tedavisi için ciddi bir sorun oluşturmaktadırlar<sup>(7,20)</sup>. Metallo enzimlerin en önemli özelliği karbapenemleri hidrolize edebilmeleridir. Bazıları aynı zamanda çoğu beta-laktam grubunu da hidrolize edebilirler. Dolayısıyla, MBL üreten organizmalar söz konusu olduğunda beta-laktam antibiyotiklerin kullanılabilirliği ciddi olarak sınırlanmış olur<sup>(4)</sup>.

Ambler metallo-beta-laktamazları 1980 yılında, B sınıfı içinde sınıflandırmış, daha sonra Bush 1989 yılında beta-laktamazları fonksiyonel olarak değerlendirerek oluşturduğu sınıflandırmada 3. sınıf içine almıştır<sup>(4,15)</sup>. MBL'ler diğer beta-laktamazlardan farklı olarak aktif bölgelerinde çinko bulduran enzimler olup serin beta-laktamaz inhibitörleri olan klavulanat,

tazobaktam ve sulbaktamdan etkilenmezler. Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) veya merkaptobileşikler gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar<sup>(35)</sup>.

Dünya genelinde *A.baumannii* izolatları arasında MBL üretimi giderek artmaktadır. MBL enziminin tespiti için uygulanan fenotipik testler içinde en yüksek duyarlılık ve özgüllük E-test yöntemi ile bildirilmiştir. Walsh ve ark.<sup>(44)</sup> E-test'in MBL enzim tayinindeki duyarlılığını % 94 ve özgüllüğünü % 95 olarak belirlemişlerdir. Kore'de 2004 yılında yapılan bir çalışmada blaIMP-2 geni pozitif *A.baumannii* izolatlarının % 95'i, blaIMP-1 geni pozitif bulunan *A.baumannii* izolatlarının ise hepsi E-test ile MBL pozitif olarak tespit edilmiştir. OXA-23 pozitif MBL negatif izolatların bir tanesi E-test ile yanlış pozitif sonuç vermiştir<sup>(30)</sup>.

Tetik ve ark.<sup>(42)</sup> 61 *A.baumannii* suşunda MBL enzim üretimini kombine disk testi ile % 75, çift disk sinerji testi ile % 84, modifiye Hodge testi ile % 74 ve MBL E-test ile % 80 oranında tespit etmişlerdir. Çetin ve ark.<sup>(18)</sup> *A.baumannii* için MBL üretimini MBL E-test ile % 80 oranında bulmuşlardır. Aynı şekilde Aktaş ve ark.<sup>(1)</sup> da MBL üretimini E-test yöntemi ile % 80 oranında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 74 suşun 46'sında (% 62) MBL enzim varlığı tespit edilmiştir.

Ancak MBL varlığını saptamak için kullanılan fenotipik testlerden hiçbiri altın standart yöntem değildir. Fenotipik testlerle karbapenamaz aktivitesi belirlenmeye çalışıldığında yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir<sup>(2,45)</sup>. Bu nedenle sonuçların moleküler yöntemlerle doğrulanması gerekmektedir. Fakat iş gücü ve maddi olanaklar göz önüne alındığında moleküler testlerin rutin mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılması her zaman mümkün değildir. Bu durum MBL tayininde fenotipik testlerin ön plana çıkmasına neden olmaktadır.

*Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci genellikle asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olarak tanımlanan aminoglikozid modifiye edici enziminden kaynaklanır. Hedef ribozomal protein değişiklikleri ve aminoglikozidlerin hücre içine taşınım problemleri de aminoglikozid direnç mekanizmalarından dır<sup>(21,40)</sup>.

Aminoglikozid direnç genleri *Acinetobacter* türlerinde bulunan sınıf 1 integron yapısının bir parçası olan gen kasetleridir. Genellikle MBL enzimini kodlayan gen kasetleri ayrıca kanamisin, neomisin, amikasin ve streptomisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotiklerin direnç gelişimine neden olan gen kasetlerini de taşırlar ve bu antibiyotiklerin alternatif tedavide kullanımını engellerler<sup>(34,38)</sup>. Bunun yanında amikasinin inaktive eden AAC(6')-I enzimi için zayıf bir substrat olan isepamisinin in vitro etkinliğinin amikasinine göre daha üstün olduğu ortaya konulmuştur<sup>(10)</sup>.

Çalışmamızda IPM dirençli suşların % 58.7'si, IPM duyarlı suşların ise % 14.2'si çalışılan tüm aminoglikozidlere de dirençli bulunmuştur. MBL pozitif suşlarda en yüksek aminoglikozid direnci % 80 oranında CN'de, en düşük direnç ise % 60 ile TOB ve NET'te saptanmıştır. MBL negatif suşlarda en yüksek aminoglikozid direnci % 25 oranında AK ve CN'de saptanmışken, bu oran TOB, NET ve ISP'de % 18 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda E-test ile MBL pozitif suşlarda aminoglikozid direnci MBL negatif suşlara oranla çok daha yüksek oranda bulunmuştur. Gerek MBL negatif gerekse pozitif suşlarda ISP direncinin AK direncinden düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastanemizde özellikle E-test ile MBL pozitif suşlardaki gentamisin direncinin yüksek oranda saptanması nedeniyle söz konusu antibiyotigin kullanımının kısıtlanması uygun bir yaklaşım olacaktır. MBL enzim varlığı *Acinetobacter* türlerinde çoğul ilaç direncine neden olmakla birlikte aminoglikozid direnç oranlarını da belirgin bir şekilde artırmaktadır. Dirençli *Acinetobacter* suşlarının yayılımının azaltılabilmesi için uygun fenotipik yöntemler kullanılarak bu enzimin varlığının araştırılması ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının sağlanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Aktaş AE, Yiğit N, Kayserili F, Ayyıldız A. Pseudomonas ve Acinetobacter suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz üretiminin araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):57-62.

2. Aktaş Z, Kayacan CB. Investigation of metallo-beta-lactamase producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* by E-test, disk synergy and PCR, *Scand J Infect Dis* 2008;40(4):320-5.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00365540701704698>
3. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.2339-42, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
4. Ambler RP. The structure of beta-lactamases, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289(1036): 321-31.  
<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
5. 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.
6. Ardiç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2004;18(3):145-8.
7. Aşçı-Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kızırgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2005;19(1):101-5.
8. Bahar H, Esen N. *Acinetobacter* ve Non-fermentatif basiller, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. baskı" kitabında s.1618-27, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (2002).
9. Bayram A, Balcı İ. Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey, *BMC Infect Dis* 2006;6:155.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-6-155>
10. Baysallar M, Küçükaraaslan A, Aydoğan H, Başustaoğlu A. Çeşitli örneklerden izole edilen gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç, *İnfeksiyon Derg* 2003; 1(1):49-53.
11. Bennett PM. Integrons and gene cassettes: a genetic construction kit for bacteria, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(1):1-4.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/43.1.1>
12. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features, *Clin Microbiol Rev* 1996;9(2):148-65.
13. Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems, *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(4):529-44.  
<http://dx.doi.org/10.1517/13543784.11.4.529>
14. Bush K. Metallo-beta-lactamases: a class apart, *Clin Infect Dis* 1998;(Suppl 1):48-53.  
<http://dx.doi.org/10.1086/514922>
15. Bush KG, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structures, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211-33.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
16. Chastre J. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU, *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):69-78.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-37918>
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement M100-S22, CLSI, Wayne, PA (2012).
18. Çetin ES, Tetik T, Kaya S, Arıdoğan BC. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin dört farklı fenotipik yöntemle araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2009;23(2):51-5.
19. Evrensel N, Duvan S, Sümerkan B, Fazlı ŞA. Klinik örneklerden izole edilen Gram-negatif non-fermantatif bakterilerin tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi, *Flora* 1997;2(1):35-40.
20. Gayyurhan E, Zer Y, Mehli M, Akgün S. Yoğun bakım ünitesi hastalarından izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta-laktamaz oranlarının belirlenmesi, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(1):49-52.
21. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(3):219-26.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024>
22. Gördebil S. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında direnç genlerinin PCR ile araştırılması ve PFGE yöntemiyle genotip tayini, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana (2011).
23. Gözütok F, Mutlu Sangüzel F, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması, *ANKEM Derg* 2013;27(1):7-12
24. Gül Yurtsever S, Altın 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.
25. 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.
26. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, *Clin Infect Dis* 1998;27(Ek 1):93-9.
27. 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>
28. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*, *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(11):868-73.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01227.x>
29. Jones RN. Isepamicin (Sch 21420, 1-N-HAPA gentamicin B): microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity, *J Chemother* 1995;7(Ek 2):7-16.
30. Lee K, Yong D, Yum JH. Evaluation of E-test MBL for detection of blaIMP-1 and blaVIM-2 allele-positive clinical isolates of *Pseudomonas* species and *Acinetobacter* spp., *J Clin Microbiol* 2005; 43(2):942-4.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.2.942-944.2005>
31. 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):77-81.
32. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options, *Clin Infect Dis* 2008;46(8):1254-63.  
<http://dx.doi.org/10.1086/529198>
33. Massidda O, Rossolini GM, Satta G. The *Aeromonas hydrophila* cphA gene: molecular heterogeneity among class B metallo- $\beta$ -lactamases, *J Bacteriol* 1991;173(15):4611-7.
34. Nemeç A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones, *J Med Microbiol* 2004;53(12):1233-40.  
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45716-0>
35. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(6):321-31.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x>
36. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(2):223-32.
37. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods, *J Clin Microbiol* 1997;35(11):2819-25.
38. Seward RJ, Lambert T, Towner KJ. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp., *J Med Microbiol* 1998;47(5):455-62.  
<http://dx.doi.org/10.1099/00222615-47-5-455>
39. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Weyant RS, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and Other Nonfermentative Gram-Negative Rods, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Tenover JC (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*, 9. baskı" kitabında s.770-802, ASM Press, Washington DC (2007).
40. Shi WF, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*, *Chin Med J* 2005;118(2):141-5.
41. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe, *Euro Surveill* 2008;13(47):30-40.
42. Tetik T. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde izole edilen Gram negatif nonfermenter bakterilerde Metallo-beta-laktamaz enzim aktivitesinin araştırılması, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Isparta (2008).
43. Özer M, Tatman Otkun M, Memiş D, Otkun M. Yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri, antibiyotik duyarlılıkları ve antibiyotik kullanımı, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(3):165-70.
44. Walsh TR, Bolmström A, Qvarnström A, Gales A. Evaluation of new E-test for detecting metallo- $\beta$ -lactamases in routine clinical testing, *J Clin Microbiol* 2002;40(8):2755-9.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.8.2755-2759.2002>
45. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al. Comparative review of the carbapenems, *Drugs* 2007;67:1027-52.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200767070-00006>