



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇOĞUL DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII KAN  
İZOLATLARINA KARŞI SULBAKTAM VE  
KOLİSTİN/SULBAKTAM ETKİNLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**MEHDI MESKINI HEYDARLOU**

**DANIŞMAN:**

**PROF. DR. GÜL DURMAZ**

**2020**



## **KABUL VE ONAY**

Mehdi MESKINI HEYDARLOU'nin Doktora Tezi olarak hazırladığı “Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* kan izolatlarına karşı sulbaktam ve kolistin/sulbaktam etkinliklerinin belirlenmesi” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “KABUL” edilmiştir.

23 / 09/ 2020

Üye: Prof. Dr. Gül DURMAZ

Üye: Prof. Dr. Nurettin ERBEN

Üye: Prof. Dr. Nilgün KAŞİFOĞLU

Üye: Prof. Dr. Aynur GÜLCAN

Üye: Prof. Dr. Elif KORCAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Klinik örneklerden soyutlanmış *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi hastanelerde dirençli suşların yayılımının kontrolünde büyük öneme sahiptir. Ayrıca klinisyenlere antimikrobiyal seçiminde yol gösterici olmaktadır. Otomatize sistemler klinik mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından antimikrobiyal duyarlılık testleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki, otomatize sistemlerin *A. baumannii* suşlarında kolistin duyarlılığını belirlemede güvenilir olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle otomatize sistemlerle saptanan sonuçlarının doğrulanmadan rapor edilmemesi gerekmektedir. Günümüzde kolistin çoğul dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde en etkili antibiyotik olmakla birlikte, dünyanın her yerinden kolistine dirençli suşlar bildirilmektedir. Yeni dirençli izolatların ortaya çıkmasını önlemek için kolistin monoterapisinden kaçınılması önerilmektedir.

Bu çalışma; Eylül 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Kan örneklerindeki üremeler BACTEC (BD BACTEC™ FX) sürekli moniterize kan kültür sistemi ile saptandı. Suşlar Phoenix (BD Phoenix™ M50) otomatize bakteri identifikasyon sistemi ile tanımlandı ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları elde edildi. En az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren toplam 92 adet *A. baumannii* kompleks izolatı çalışmaya dâhil edildi. Ayrıca BD Phoenix™ M50 cihazı tarafından saptanan kolistin duyarlılık sonuçları (hem duyarlı hem de dirençli suşlarda) referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulandı. Çalışmamızın son aşamasında da 50 çoğul dirençli *A.baumannii* kompleks suşuna karşı kolistin/sulbaktam kombinasyonunun etkinliği dama tahtası yöntemiyle araştırıldı.

Bu çalışmada toplam 92 izolatın 10'unun (%10,9) referans yöntem ile kolistine ve 80 (%86,9) izolatın da sulbaktama dirençli olduğu saptandı. Referans yöntem ile kolistine dirençli olarak saptanan 10 izolatın sadece 2'si otomatize sistemle dirençli olarak, 8 izolatın ise otomatize sistemi tarafından duyarlı olarak rapor

edildiği gözlemlendi. Dolayısıyla Phoenix M50 otomatize sisteminin dirençli izolatlar arasında Çok büyük hata oranı 8/10 olarak belirlendi. Kolistin/sulbaktam kombinasyonunun etkinliğinin saptanmasında elde edilen FİK (fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu) sonuçları değerlendirildiğinde izolatların 6'sında (%12) kolistin-sulbaktam kombinasyonu sinerjistik etki gösterirken, 44 (%88) izolatta aditif etkileşim olduğu belirlendi. Bu çalışmada kolistin-sulbaktam kombinasyonu ile antagonistik etkileşim saptanmadı.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık testleri için günümüzde yaygın olarak kullanılan otomatize sistemlerle bazı antibiyotikler için hatalı duyarlılık sonuçları alınabileceği unutulmamalıdır. *A.baumannii* suşları otomatize sistemler tarafından saptanan MİK sonuçlarına karşı mutlaka referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle doğrulanmalıdır.

Ayrıca her ne kadar kolistin-sulbaktam kombinasyon etkinliği sonuçlarında aditif etki saptamış olsak da gelecekte *A.baumannii* izolatlarında kolistin direncinin yaygınlaşmasını geciktirmesinde *A.baumannii* suşlarının etkin olduğu bakteremi gibi ciddi enfeksiyonlarının tedavisinde kolistinin tek başına kullanımından kaçınılması kanısına varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** *Acinetobacter baumannii*, Çoğul direnç, Kombinasyon test, Otomatize identifikasyon sistemleri, Kolistin/sulbaktam

## SUMMARY

The determination of antibiotic resistance profiles of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical samples is of great importance in controlling the spread of resistant strains in hospitals. It is also guiding clinicians in the selection of antimicrobials. Automated systems are widely used by clinical microbiology laboratories for antimicrobial susceptibility tests. Unfortunately, automated systems are known to have no reliability for colistin susceptibility in *A. baumannii* strains. Therefore, the results determined by automated systems should not be reported without verification. Although colistin is currently the most effective antibiotic in the treatment of infections caused by multiple resistant strains, colistin resistant strains have been reported from all over the world. It is recommended to avoid colistin monotherapy to prevent the emergence of new resistant isolates.

This work was conducted in Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Medical Microbiology Laboratory between September 2019 - August 2020. Growth of blood samples was detected with the BACTEC (BD BACTEC™ FX) continuous monitored blood culture system. Strains were identified with the Phoenix (BD Phoenix™ M50) automated bacterial identification system and antimicrobial susceptibility results were obtained. A total of 92 *A. baumannii* complex isolates resistant to at least three antibiotic classes were included in the study. In addition, colistin susceptibility results (in both susceptible and resistant strains) detected by the BD Phoenix™ M50 device were confirmed by the reference method; broth microdilution. In the last phase of our study, the effectiveness of colistin/sulbactam combination against 50 multi-resistant *A.baumannii* complex strains was investigated by checkerboard method.

In this study, 10 of 92 isolates (10.9%) were found to be resistant to colistin with reference method and to sulbactam in 80 (86.9%) isolates. It was observed that 2 of 10 isolates detected as resistant by the reference method appeared resistant in the automated system and 8 of them were reported as susceptible in the automated

system. Therefore, the very large error rate among resistant isolates of the Phoenix M50 automated system was determined as 8/10. When the FIC (fractional inhibition concentration) results obtained in the determination of the effectiveness of the colistin/sulbactam combination were evaluated, it was determined that while the colistin-sulbactam combination showed a synergistic effect in 6 (12%) of the isolates, an additive interaction was found in 44 (88%) isolates. In this study, no antagonistic interaction was found with the colistin-sulbactam combination.

It should be kept in mind that erroneous sensitivity results may be obtained for some antibiotics with automated systems, which are widely used today for antibiotic susceptibility tests in clinical microbiology laboratories. *A.baumannii* strains must be verified by the reference method, broth microdilution, against MIC results detected by automated systems.

Although we found an additive effect in the results of colistin-sulbactam combination activity, it was concluded that the use of colistin alone should be avoided in the treatment of serious infections such as bacteremia, in which *A.baumannii* strains are effective in delaying the prevalence of colistin resistance in *A.baumannii* isolates in the future.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Multiple resistance, Combination test, Automated identification systems, Colistin / sulbactam

# İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	ii
KABUL VE ONAY.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	xi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe ve Taksonomi.....	3
2.2. Acinetobacter Türleri.....	4
2.3. Genel Mikrobiyolojik Özellikler.....	5
2.4. Virülans Faktörleri.....	6
2.5. Epidemiyoloji.....	7
2.6. Bulaş.....	8
2.6.1. Çevreden bulaş.....	8
2.6.2. Hava kaynaklı bulaş.....	9
2.6.3. Sağlık personelinin elleri yoluyla bulaş.....	9
2.7. Risk Faktörleri.....	9
2.8. Tanı.....	10
2.8.1. Fenotipik yöntemlerin tanıda rolü.....	10
2.8.2. Otomatize bakteri tanımlama sistemleri.....	11
2.9. Çoğul İlaç Dirençli <i>A. baumannii</i> .....	12
2.10. <i>A. baumannii</i> enfeksiyonları.....	13
2.10.1. Hastane kaynaklı <i>acinetobacter</i> pnömonisi.....	13



2.10.2. Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları.....	14
2.10.3. Travmatik savaş yaraları ve diğer yara enfeksiyonları	15
2.10.4. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE).....	16
2.10.5. Menenjit.....	16
2.10.6. Diğer klinik formlar.....	17
2.11. A. <i>baumannii</i> Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	18
2.11.1. Polimiksinler.....	18
2.11.2. Karbapenemler.....	19
2.11.3. Sulbaktam.....	20
2.11.4. Tigesiklin.....	20
2.11.5. Kombine tedavi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kullanılan Malzemeler.....	23
3.1.1. Besiyerleri ve antibiyotikler.....	23
3.1.1. Cihaz ve Kitler.....	23
3.2. Kültür ve Tanımlama.....	24
3.3. Otomatize Sistemde Bakteri İdentifikasyon.....	24
3.4. Mikrobrot Dilusyon Yöntemi.....	25
3.5. Stok Antibiyotik Solüsyonlarının Hazırlanması ve Saklanması..	25
3.6. ADT İçin Besiyeri Hazırlanması Ve Saklanması.....	26
3.7. Bakteri İnokulum Hazırlanması.....	26
3.8. Mikropleytlerin Hazırlanması.....	26
3.9. Kolistin ve Sulbaktam MİK Değerlerinin Belirlenmesi.....	27
3.10. Kalite Kontrol.....	27

3.11. Dama Tahtası Mikropleytlерinin Hazırlanması.....	27
3.11.1. Dama tahtası sonuçlarının değeriendirilmesi.....	28
3.12. Tanımlar.....	28
3.13. Etik Kurul Onayı.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Kolistin ve Sulbaktam Duyarlılık Değeriendirilmeleri.....	30
4.2. Dama Tahtası Yönteminin Sonuçlarının Değeriendirilmeleri.....	32
5. TARTIŞMA.....	33
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	38
ÖZGEÇMİŞ.....	48

## TABLO DİZİNİ

Tablo 4.1. Kolistin ve sulbaktam duyarlılık sonuçları.....	31
Tablo 4.2. Kolistin ve sulbaktam MİK50 ve MİK90 değerleri.....	31
Tablo 4.3. Phoenixm M50 kolistin ADT ve mikrobrot h dilusyon yöntemi sonuçlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.4. $\Sigma$ FİK değerlerine göre kolistin-sulbaktam kombinasyonunun etkinliği.....	32
Tablo 4.5. Sinerjistik etkileşim saptanan 6 izolatın direnç durumları.....	32

## **SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ**

°C: Santigrat derece

µm: Mikrometre

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADT: Antibiyotik duyarlılık test

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CAP: Toplum kaynaklı pnömoni

EUCAST: Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi

FİK: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu

İYE: İdrar yolu enfeksiyonları

GSBL: Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz

MALDI-TOF MS: Matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi

MHA: Mueller Hinton agar

MHB: Mueller Hinton broth

MDR: Çoğul ilaç direnci

MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

MSS: Merkezi sinir sistemi

VAP: Ventilatör ilişkili pnömoni

MDR: Multidrug resistant

PBP: Penisilin bağlayan protein

PDR: Pan-Drug resistant

RNA: Ribonükleik asit

YBÜ: Yoğun bakım üniteleri

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Acinetobacter* cinsi, *Pseudomonadales* takımından *Moraxellaceae* familyasının bir üyesidir. *Acinetobacter* cinsi içinde 25'ten fazla tür tanımlanmıştır; Ancak, bu cins içerisindeki türlerin ayırt edilmesi zordur ve sadece bazıları adlandırılmıştır. Bu cins içerisinde insan patojeni olarak en önemli olan türü *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu tür, *A.calcoaceticus*-*A.baumannii* kompleksi denilen fenotipik olarak birbirine benzerlik gösteren grubun bir üyesidir. Bu kompleks içerisinde bulunan türler genellikle sağlık hizmeti veren kuruluşlarında salgın ve enfeksiyonlar yapabilirler.

*Acinetobacter* cinsi üyeleri aerobik, Gram negatif bakterilerdir. Gram boyasıyla incelendiklerinde kokobasil şeklinde görünürler. Bu bakteriler genellikle büyüme evresi sırasında ve sıvı ortamlarda daha çok basil şeklinde görünürler. Sıklıkla çiftler (diplo) halinde olup ve gram-negatif olmasına rağmen dekolorizasyona direnç göstermeleri nedeniyle bazen gram değişken boyanırlar. Rutin kullanım besiyerlerinde 20 - 30°C arasındaki sıcaklıklarda kolayca ürerler. Hareketsiz, oksidaz negatif genellikle nitrat negatif olup ve MacConkey besiyerinde kısmen laktozu fermente edebilirler.

Günümüzde *Acinetobacter* türleri, nozokomiyal enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir. Özellikle yoğun bakım, yanık ünitelerinde tedavi olan ve invaziv işleme tabi tutulan hastalarda görülen bakteremi, pnömoni, endokardit, menenjit, yara ve üriner sistem enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilmektedirler. *Acinetobacter* suşları günümüzde çoğu hastanede hastane florası üyesi olarak yer almaktadır. Bu suşlar genellikle çoklu antibakteriyel dirence sahiptirler. Özellikle yoğun bakım hastalarında gözlenen nozokomiyal enfeksiyonlarda etken olarak karşımıza sıklıkla çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* çıkmaktadır. Genellikle, çoğul dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin kullanılmaktadır, ancak dünyanın farklı bölgelerinde kolistine karşı artan direnç oranları bildirilmektedir. Halen, sefalosporinler, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri ve karbapenem duyarlı suşlarda tedavi amaçlı karbapenem

verilmektedir. Dirençli suşlarda ise bu ilaçların yüksek doz florokinolon ve aminoglikozitlerle kombinasyonu kullanılmaktadır. Çoklu ilaç direnci nedeniyle bu etkene karşı kombinasyon tedavilerinin tercih edilmesi, araştırmacıların ilgisini klinisyenlerin tercih ettiği ilaç kombinasyonlarının etkinliğini in vitro olarak araştırmaya yönlendirmiştir. Antibiyotik kombinasyonlarının etkinliklerinin test edilmesinde kullanılan standart yöntemlerden biri olan dama tahtası (checkerboard) yöntemi, araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilen, mikrodilüsyon esasına dayanan testlerden biridir. Günümüzde kolistin duyarlılığını saptamak için sıvı mikrodilüsyon yöntemi dışında başka bir denenmiş ve güvenilir fenotipik yöntem bulunmamaktadır. Gradyent şerit (E test) ve disk difüzyon yöntemlerinin bu antibiyotik için çok büyük hatalara (ÇBH) ve büyük hatalara (BH) yol açtığından güvenilir olmadıkları bildirilmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında ayrıca antimikrobiyal duyarlılık saptamada kullanılan otomatize sistemlerin sonuçlarının da sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle doğrulanması önerilmektedir.

Bu çalışmada kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon ile belirlenmiştir. *A.baumannii* kan izolatlarına karşı kolistin-sulbaktam kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe ve Taksonomi

*Acinetobacter* üyeleri tarihsel olarak çok sayıda değişiklik geçirmiştir. İlk olarak 1911 yılında, Beijerinck tarafından topraktan soyutlanmıştır ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılan bakteri, genusu şimdiye kadar 15 değişik isimle anılmıştır. *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mimapolymorpha*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum*, *Moraxella lwoffii*, *Achromobacter mucosus*, *Acinetobacter* cinsinin üyelerine verilen isimlerdir. 1954'de Brisou ve Prévot benzer morfolojik özelliklere sahip bu mikroorganizmaların bazılarının hareketsiz olduklarını göstermişlerdir ve Yunancada hareketsiz anlamında olan "Akinetos" kelimesinden "Acinetobacter" ismini türetmişlerdir. Taksonomik çalışmalar neticesinde *Acinetobacter* cinsi günümüzde *Moraxella*, *Psychrobacter* ve diğer cinslerle birlikte Moraxellacea ailesi içinde yer almaktadır (Bergogne-Berezin & Towner, 1996).

*Acinetobacter* cinsi, mikrobiyologlar ve klinisyenler tarafından tanımlanması zor olan heterojen bir bakteri grubudur (Vanechoutte et al., 1995). Biyokimyasal testler gibi klasik fenotipik yöntemlerin bu genusu tür düzeyinde tanımlamasında yetersiz kaldığı kanıtlanmıştır (A. Bernards, Van der Toorn, Van Boven, & Dijkshoorn, 1996). Günümüzde *Acinetobacter* cinsi farklı isimlere sahip olan 72 türden oluşmaktadır ([www.bacterio.net/acinetobacter.html](http://www.bacterio.net/acinetobacter.html) Mayıs 2020). Önceleri *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* kompleksi (ACB kompleksi) dört türden oluşmaktaydı. Bu kompleks içerisindeki türler *Acinetobacter calcoaceticus* (genomik tür 1), *Acinetobacter baumannii* (genomik tür 2), *Acinetobacter pittii* (eskiden genomik türler 3) ve *Acinetobacter nosocomialis* (genomik tür 13 TU) olarak bilinmekteydi. Son zamanlarda ise iki yeni tür *Acinetobacter seifertii* (önceden 13 TU'ye yakın genomik türler olarak biliniyordu) ve *Acinetobacter dijkshoorniae* (*A. pittii* ile yakından ilişkili) de bu kompleks içersine dahil edilmiştir (Cosgaya et al., 2016; Nemeç et al., 2015). Bu kompleks

üyeleri insan hastalıkları ile ilişkilidir. Bu türler benzer fenotipik özelliklere sahiptirler ve birbirlerinden ayırt edilmeleri zordur (Howard, O'Donoghue, Feeney, & Sleator, 2012). Bu grubun klinik olarak önemli üyelerinin doğru tanımlanması sadece moleküler yöntemlerle mümkündür. Bu kompleks üyeleri arasında *A. baumannii*, enfeksiyonların % 80'inden sorumludur ve klinik açılarından en önemli türdür (Chusri et al., 2014; Manchanda, Sanchaita, & Singh, 2010). *A. pittii* ve *A. nosocomialis* türleri de klinik öneme sahiptirler. Bu türler toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar ile ilişkili oldukları çeşitli araştırmalar sonucu bilinmektedir (Chusri et al., 2014; Cosgaya et al., 2016; Nemec et al., 2015). İki yeni tür olan *A. seifertii* ve *A. dijkshoorniae* de klinik örneklerinden izole edilmiştir. *A. calcoaceticus* ise toprak ve çevreden izole edilmiştir. Bu tür patojenik olmayan bir çevresel organizma olarak kabul edilir ve nadiren insanda hastalığa neden olur (Cosgaya et al., 2016; Nemec et al., 2015). *Acinetobacter* türlerine bağlı enfeksiyonların mortalitesinin yüksek olduğu bilinmektedir [9].

## **2.2. *Acinetobacter* Türleri**

*Acinetobacter* genusu bakteriler gram-negatif, zorunlu aerob, non-fermenter, katalaz pozitif, oksidaz-negatif, hareketsiz kokobasillerdir (Peleg, Seifert, & Paterson, 2008). Katı besiyerinde ürediklerinde genellikle düzgün, bazen mukoid, renksiz koloniler oluşturup ve 35-37°C'de üremeyi severler. Bu bakteriler yaklaşık 1,0-1,5 x 1,5-2,5 µm boyutlarındadır ve üremenin logaritmik fazında 1-1,5 x 1,5-2,5 µm boyutlarında basil şeklinde görünmektedir. Üreme fazı dışında ise daha fazla kok, diplokok veya kısa zincir yapan bakteriler olarak görülmektedirler (Bergogne-Berezin & Towner, 1996). Saprofit olarak doğada, hastane ve diğer sağlık kuruluşlarında bulunur ve mekanik ventilatör gibi nemli yüzeylerde canlılıklarını sürdürebilirler. Sağlıklı bireylerin orofarinks mikrobiotası olarak az sayıda bulunabilirken hastaneye yatış sonrası sayıları artabilmektedir (P. R. Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2010).

*Acinetobacter. baumannii* çoğunlukla fırsatçı patojendir ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. *A. baumannii* çoğunlukla ventilatör ilişkili



pnömonilerde etken olmakta ve bunun dışında kan, balgam, deri, plevral sıvı ve idrar gibi örneklerden izole edilmektedir.

### 2.3. Genel Mikrobiyolojik Özellikler

Pilusları vardır ve hareketsizdirler. Diğer nonfermentatif bakterilerden ayırmada kullanılacak ilk test oksidaz testidir.

Mikroskobik olarak gram negatif kokobasil veya diplokok şeklinde olabilirler. Gram negatif diplokok, kokobasil şeklinde görülebilirler Gram boyalı preparatların incelenmesinde benzerlik nedeniyle *Haemophilus* ve *Neisseria* türleri ile karıştırılabilir.

MacConkey besiyerinde üretildiğinde koloniler *Enterobacteriaceae* ailesinden daha küçük, opak, pigmentsiz, S tipi (düzgün) şeklinde morfolojiler oluştururlar. Klinik örneklerden izole edilmesi için seçici ve ayırt edici besiyerleri geliştirilmiştir ve en sık kullanılan Herellea agar ve Leeds *Acinetobacter* Agar dır. Polimikrobiyal örneklerden izolasyonları için asetat ve amonyum tuzu ilavesi yapılan sıvı mineral şeklinde ortamlar kullanılabilir.

Glikoz oksidasyonu aktivitesine sahip olan ve kanlı agar besiyerinde hemoliz yapmayan türler genellikle *A.baumannii*'dir. *A. baumannii* 44 °C'de üreyebilme özelliğiyle de diğer türlerden rahatça ayırt edilebilir (N. C. Gordon & Wareham, 2010). Hemolizsiz, glikozu oksitleyemeyen *A. lwoffii*, hemoliz oluşturan *A. haemolyticus* olarak adlandırılır. *A. johnsonii* diğer türlerden 37 °C'de üreyemiyor olması ile ayırt edilebilir (Cisneros & Rodríguez-Baño, 2002; Weaver & Actis, 1994).

*Acinetobacter* generusu bakteriler, kuruluğa, farklı ısı ve pH değerlerine dayanıklı oldukları, yaşamlarını sürdürebilmek için çok az şeye gereksinim duydukları ve birçok karbon kaynaklarını kullanabildikleri için doğada toprak ve sularda, ayrıca yiyeceklerde ve cansız yüzeylerde günlerce canlı kalabilmektedirler (Weaver & Actis, 1994).

## 2.4. Virülans Faktörleri

*Acinetobacter* genusu bakterilerin virülansları düşük olduğundan bağışıklığı normal olan bireylerde enfeksiyon oluşturma ihtimali azdır ve genellikle fırsatçı enfeksiyonlara neden olurlar ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyonlara neden olurlar. Bu enfeksiyonlar için kolonizasyon yükü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, anatomik bariyerlerin defekti (kateterlerin veya endotrakeal tüplerin yerleştirilmesi, travmatik veya cerrahi olarak bütünlüğü bozulmuş deri gibi) predispozan faktörler olarak sayılabilir (Chopra et al., 2014; Eliopoulos, Maragakis, & Perl, 2008; Freire et al., 2016; Guan et al., 2016). Mekanik ventilatör, intravenöz ve üriner kataterizasyon, cerrahi, invaziv prosedür, uzun süre geniş spekturumlu antibiyotiklerle tedavi gören hastalarda özellikle yanık travma veya yoğun bakım ünitesinde olan hastalarda sıklıkla *A.baumannii* enfeksiyonları gelişmektedir (Chopra et al., 2013; Chopra et al., 2014; Chung et al., 2011; Eliopoulos et al., 2008; Freire et al., 2016; Joly-Guillou, 2005).

*Acinetobacter* türlerinin virülans faktörleri virülans faktörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada *A. baumannii*'nin diğer türlere kıyasla yani *A.calcoaceticus*, *A.lwoffii*, *A.junii*, *A.baylyi* ve *A.haemolyticus*'tan daha fazla virülans faktörlerine sahip olduğu anlaşılmıştır. *A.baumannii* suşlarının 37°C'de daha iyi ürediği ve makrofajlar tarafından fagositoza diğer türlerden daha fazla direnç gösterdiği bilinmektedir (Tayabali et al., 2012).

Her ne kadar *A. baumannii*'nin genomik ve fenotipik analizleri sonucu patojenitesinden sorumlu olan birçok virülans faktörü tanımlanmış olsa da, *A. baumannii*'nin diğer gram-negatif patojenlere oranla daha az virülans faktörüne sahip olduğu anlaşılmaktadır (McConnell, Actis, & Pachón, 2013).

Virülans faktörleri

Porinler

kapsüler polisakkaritler ve lipopolisakkaritler

Fosfolipaz

Dış Membran Vezikülleri (OMVs)

Metal toplama sistemi

Protein sekresyon sistemleri

Penisilin Bağlayıcı Proteinler

$\beta$ -Laktamaz

## 2.5. Epidemiyoloji

*A. baumannii* nozokomiyal bir patojendir ve birçok araştırmada septisemi, bakteriyemi, ventilatörle ilişkili pnömoni, yara sepsisi, endokardit, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi enfeksiyonların etkeni olduğu ve hastanelerde salgınlar yaptığı bildirmiştir (Vashist, Tiwari, Das, Kapil, & Rajeswari, 2011). Çoğul dirençli suşlar sağlıklı bireylerde nadir olarak ciddi enfeksiyona neden olduğu için sağlık çalışanları ve hasta yakınları için minimum bir tehdit oluşturmaktadır. Salgınlara ise genellikle, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların fazla olduğu yoğun bakım ve yanık ünitelerinde rastlanılmaktadır.

*A. baumannii*, suşları bazı hastanelerde hastane florasında bulunmakta ve hastanede yatan hastaların deri ve üst solunum yollarına ilk 48 saat içinde kolonize olmaktadır (Villegas & Hartstein, 2003). Birçok epidemiyolojik çalışmada dünyanın farklı bölgelerinde çoğul dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının ortaya çıktığı ve sıklıkla hastane kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Artık *A. baumannii*'nin etken olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlara rastlamak da mümkündür. Özellikle tropik bölgelerde sıcak ve nemli aylarda toplum kaynaklı pnömoni olguları bildirilmeye başlanmıştır. İngiltere ve ABD askerleri, Irak ve Afganistan savaşında yaralanan askerler arasında *A. baumannii* kompleksi çoğul dirençli izolatlarının etken olduğu enfeksiyonların sayısının arttığını tespit edilmiştir (Peleg et al., 2008).

2017 yılında yapılan bir çalışmada *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortalite oranı %29,8-36,9 olarak bildirilmiştir (Liu et al., 2017). *A. pittii* suşlarının ise

çocuklarda en sık izole edilen tür olduğu ve mortalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (A. L. Jain et al., 2016). *A. pittii* ve *A. nosocomialis*'in ABD'de bakteriyemilerden sık sorumlu olduğu anlaşılmıştır (Liu et al., 2017)

Lee ve ark. 2013 yılında *A. baumannii* ve *A. nosocomialis*'in neden olduğu pnömonilerin klinik özellikleri ve patogenezlerindeki önemli farklılıkları değerlendirdikleri çalışmalarında *A. baumannii* ile enfekte olan hastalarda *A. nosocomialis* ile karşılaştırıldığında daha ağır klinik tablo, yüksek antimikrobiyal direnç ve hastalığın mortal seyir etme olasılığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle *A. baumannii* ve *A. nosocomialis*'in neden olduğu pnömonilerin iki farklı klinik tablosu olduğu düşünülmüştür (Y-T Lee et al., 2013).

Epidemiyolojik antimikrobiyal direnç profilleri ve klinik sonuçlardaki farklılıklar nedeniyle *A.baumannii* kompleksi üyelerinin tür düzeyinde tanımlanması da önem taşımaktadır(Fitzpatrick, Ozer, Bolon, & Hauser, 2015).

## **2.6. Bulaş**

### **2.6.1. Çevreden bulaş**

Hastanelerde kolonizasyonun oluşma olasılığı en yüksek olan çevreler tüy yastıklar, yatak çarşafı, perdeler, yatak rayları, hasta başında bulunan masalar, nazogastrik tüp, ventilatör, kapı kulpları, bilgisayar klavyeleri, lavabolar ve / veya temizleme ekipmanlarına ek olarak yatakların arkasındaki musluklardır (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Yapılan çalışmalar hastane ekipmanlarının salgınlar esnasında kontaminasyonunu göstermektedir (Jung & Park, 2015). Ayrıca, Hollanda'da yapılan bir çalışmada, hem *A. baumannii* hem de genomik tür 13'ün salgına neden olduğu ve salgının kaynağı'nın ise tüy yastıklar olduğu anlaşılmıştır (Weernink, Severin, Tjernberg, & Dijkshoorn, 1995). Ayrıca diğer bir çalışmanın bulgularına göre, ıslak yatakların enfeksiyon için rezervuar olduğu tespit edilmiştir ve bir yanık ünitesinde *A. calcoaceticus* salgını için kaynak olduğu bildirilmiştir (Ebringer, 2015).

## 2.6.2. Hava kaynaklı bulaş

*Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* gibi büyük fırsatçı patojenlerin hava kaynaklı bulaş olasılıklarının daha fazla olabileceği düşünülse de, hava yoluyla bulaş üzerine sadece çok az sayıda yayına rastlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada havadan izole edilen *Acinetobacter* türlerinin kaynağının hasta yastığı olduğu rapor edilmektedir. *Acinetobacter* türlerinin hava yoluyla yayılmasının başka bir kanıtı ise Hong Kong'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Houang et al., 2001). Ayrıca Danimarka'da yapılan bir çalışmada, *A. calcoaceticus* subsp. *anitratus* suşlarının yoğun bakım ünite havasından izole edildiği rapor edilmiştir (Gerner-Smidt, 1987; Townsend et al., 2015).

## 2.6.3. Sağlık personelinin elleri yoluyla bulaş

*A. baumannii* salgın esnasında sağlık personelinin ellerini kolonize edilebilir, böylece personelin elleri aracılığıyla hastalara bulaşabilir. Cildi zarar görmüş sağlık çalışanları, *A. baumannii* ile el kolonizasyon gelişimi açısından risk altındadırlar. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hemşireler ve doktorlar arasındaki el portörlüğünün % 3 - 23 arasında değiştiğini ve cilt hasarı/hastalığı olan personel hariç genellikle taşıyıcılık durumunun geçici olduğunu göstermektedir (Cisneros & Rodríguez-Baño, 2002).

## 2.7. Risk Faktörleri

*A. baumannii* insan sağlığı açısından en önemli *Acinetobacter* türüdür. Kritik hasta popülasyonu arasında artan morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Kritik veya bağışıklık yetmezliği olan hastalar dışında düşük bir virülansa sahip mikroorganizma olarak kabul edilmektedir. Bu genus çoğunlukla toplum kaynaklı enfeksiyonlardan ziyade nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilidir (R. Jain & Danziger, 2004).

*A. baumannii* suşları hızlı direnç gelişimi ve zorlu çevre koşullarında canlı kalabilme yetenekleri sayesinde cerrahi sonrası, maligniteli ve yanıklı hastalarda, yaşlı ve yenidoğanlar' da çok ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Uzun süreli

mekanik ventilasyon, uzun süre hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış çoğul dirençli suşlarla enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

## 2.8. Tanı

Tür düzeyinde tanımlananları gerek geleneksel gerekse otomatize sistemleri ile zordur. *Acinetobacter* suşları genel kullanım besiyerleri olan kanlı agar,EMB agar gibi besiyerlerinde genellikle 35°C'de bir gecelik inkübasyon sonrası koloniler oluştururlar. Gram boyasındaki morfolojileri ve bazı biyokimyasal özellikler ile genus düzeyinde tanımlansalar da tür düzeyinde tanımlanmaları zordur (A. L. Jain et al., 2016). Tanı amaçlı çeşitli moleküler yöntemler olmasına rağmen, bunlar rutin tanı laboratuvarlarında kullanılmamaktadır (Wisplinghoff et al., 2012).

Hastane kaynaklı patojenler olan *A. baumannii*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis*'in biyolojik ve patolojik özelliklerinin farklı olması nedeniyle, *Acinetobacter*'lerin tür düzeyinde doğru tanımlanması önemlidir (Chuang et al., 2011; Yi-Tzu Lee et al., 2012). Ayrıca, bu türler arasında cildi kolonize etme potansiyeli, antimikrobiyal duyarlılık ve antimikrobiyal direnç mekanizmalarında da farklılıklar olduğu yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Chuang et al., 2011; Yi-Tzu Lee et al., 2012). ACB kompleksi içerisindeki diğer türlere kıyasla prognozu kötü ve terapötik ajanlara daha fazla direnç gösteren hastalardan *A. baumannii* daha fazla izole edilmektedir (Chuang et al., 2011; Yi-Tzu Lee et al., 2012).

### 2.8.1. Fenotipik yöntemlerin tanıda rolü

İlk olarak 1986 yılında Bouvet ve Grimont tarafından *Acinetobacter* türlerinin tanımlanması için önerilen tanımlama şeması fizyolojik, nutrisyonel ve enzimatik yöntemler olmak üzere 28 fenotipik teste dayanmaktadır (Bouvet & Grimont, 1986). 1987 yılında bu türlerin farklı sıcaklıklarda üreyebilme kabiliyetleri (37, 41 ve 44°C), jelatin hidrolizi, 14 karbon kaynağının asimilasyonu ve glikozdan asit üretimini içeren daha fazla ayrıntılı biyokimyasal testler geliştirilmiştir. *Acinetobacter* türlerinin farklı ıslalarda üreme yeteneği *A. baumannii*, *A.*

*nosocomialis*, *A. pittii* ve *A. calcoaceticus* gibi klinik izolatların ayrımını kolaylaştırmıştır (Peleg et al., 2008).

### **2.8.2. Otomatize bakteri tanımlama sistemleri**

Klinik örneklerden soyutlanan bakterileri tanımlamada kullanılan ticari otomatize sistemler mevcuttur. Bu sistemler klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Otomatize sistemler biyokimyasal veya fiziksel parametrelere dayanarak bakterileri tanımlamaktadır. Bu amaçla mikroorganizmaların çoğalması, CO<sub>2</sub> üretimi, renk değişimi, bulanıklık, ortamdaki biyokimyasal ve karbonhidrat substratların bakteri tarafından tüketimine bağlı floresan değişiklikler, ısı ve basınç değişikliği gibi farklı teknolojiler kullanılmaktadır (Y. Li, Yang, & Zhao, 2017; O'Hara, 2005). Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarda *Acinetobacter*'in tür düzeyinde tanımlanması için API 20NE, VITEK 2, Phoenix, Biolog, MicroScan WalkAway ve Accelerate Pheno™ sık olarak kullanılan otomatik ticari tanımlama sistemleridir (Peleg et al., 2008).

API 20NE dehidrate ortam ve substratlar içeren mikrotüplere sahiptir. Testin son ürünleri, bir indikatör veya reaktiflerin eklenmesiyle tespit edilmektedir. 198 izolatın tanımlanmasında konvansiyonel biyokimyasal testler ve API 20NE karşılaştırıldığında bioMerieux firmasının test kiti API 20NE, %92 uyum göstermiştir (O'Hara, 2005). Biolog sistemi redoks tepkimelerine göre bakterileri tanımlamaktadır (Stefanowicz, 2006). Yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* suşları Biolog sistemi ve DNA hibridizasyon yöntemi ile tanımlanmış ve elde edilen sonuçlara göre Biolog sistemi tarafından suşların % 84,5'inin cins düzeyinde doğru tanımlandığı anlaşılmıştır (A. T. Bernards, Dijkshoorn, Van der Toorn, Bochner, & Van Boven, 1995).

BD Phoenix sistemi bakterileri tanımlamak için oksidasyon-redüksiyon ve türbidometrik üremeyi saptarken, MicroScan WalkAway sisteminde üremeyi saptamak için fotometre veya florometre parametreleri kullanılmaktadır. VITEK 2 sistemi mikrobiyal tanımlama için bakteri üremesine dayalı teknolojiyi kullanır.

Wang ve arkadaşları VITEK MS yönteminin üç türü (*A. junii*, *A. hemolyticus* ve *A. johnsonii*) doğru bir şekilde tanımlayabildiğini ancak *A.baumannii* kompleks üyelerini ayırt edemediğini bildirmişlerdir(Wang et al., 2014). Klinik tanımlama sistemi veritabanına bağlı otomatik tanımlama sistemlerde bu tür sonuçlar beklenmektedir. Ek olarak bu sistemlerde tür tanımlaması için kullanılan substratlar, *Acinetobacter* türlerinin tanımlanması için özel olarak tasarlanmamıştır(Peleg et al., 2008).

Pozitif kan kültürü şişelerinden doğrudan etken saptanması için tasarlanmış FDA onaylı otomatik tanımlama sistemleri arasında Verigene sistemi (Nanosphere) gram negatif kan kültürü (BC-GN) nükleik asit testleri ve FilmArray kan kültürü tanımlama paneli (Biofire diagnostics) gibi sistemler sayıla bilir (Bhatti, Boonlayangoor, Beavis, & Tesic, 2014; J.-S. Kim et al., 2016). Verigen sistemi nükleik asitlerin saflaştırılması ve mikrodizi üzerindeki oligonükleotid altın nanopartiküllerine hibridizasyon prensibine dayanmaktadır (Y. Li et al., 2017). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 22'si *Acinetobacter* spp olan ve hepsi Verigene tarafından doğru bir şekilde tanımlanmış 150 örnekten Gram-negatif bakteri kültüre edilmiştir (J.-S. Kim et al., 2016). FilmArray tanımlama sistemi DNA ekstraksiyonu, ardından PCR ve graf analizi yaparak etkeni saptamaktadır (Y. Li et al., 2017)

Snyder tarafından yapılan çalışmada BD Phoenix sistemi, MicroScan WalkAway ile karşılaştırılmış ve non-fermenter Gram-negatif bakterilerin tanımlanması için % 100 uyumlu olduğu rapor edilmiştir(Snyder, Munier, & Johnson, 2008).

## **2.9. Çoğul İlaç Dirençli *A. baumannii***

Son 30 yıldır geliştirilen yeni antimikrobiyal maddelere karşı direnç kazan *A. baumannii* suşları çoğul dirençli (MDR) *A. baumannii* olarak tanımlanır. Bu suşların prevalansı tüm dünya hastanelerinde artmakta ve en önemli nozokomiyal patojen olarak kabul edilmektedirler (Abbo et al., 2005).



Çoklu ilaç direncinin spesifik tanımı, aşağıdaki beş antibiyotik sınıfından en az üçüne dirençli olan suşlar için kullanılmaktadır. Bu antibiyotik grupları, sefalosporinler (seftazidim veya sefepim), karbapenemler (imipenem veya meropenem), ampisilin-sulbaktam, florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin) ve aminoglikozitlerdir (gentamisin, tobramisin veya amikasin) (Peleg et al., 2008). Karbapenem sınıfı antibiyotiklere ek olarak direnç gösteren çoğul dirençli *Acinetobacter* suşları XDR (extensive drug resistant) olarak tanımlanmaktadır. Son olarak, PDR (pan-drug resistant) suşlar diğer antibiyotiklere ilave olarak polimiksinler ve tigesiklinede dirençlidirler (Manchanda et al., 2010).

## **2.10. A. baumannii Enfeksiyonları**

*A.baumannii* primer olarak hastane kaynaklı patojendir bu sebeple kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörleri de hasta ve hastane ortamı ile ilişkilidir. Yapılan bir araştırmada XDR ve karbapenem dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlarda son dönemde antibiyotik kullanımı, üriner veya santral venöz kateter varlığı, hospitalizasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış, yakın zamanda cerrahi operasyon geçirmiş olması risk faktörleri olarak belirlenmiştir(S.-O. Lee et al., 2004; Ng, Teng, Lye, & Apisarnthanarak, 2014).

*A.baumannii* invaziv enfeksiyonlarına bağlı mortalite oranları karbapenem dirençli olgularda daha yüksektir. Karbapeneme dirençli *A. baumannii* enfeksiyonları için mortalite oranları %16 - %76 arasında değişirken, karbapeneme duyarlı enfeksiyonlarda bu oran %5 - %53 olarak bildirilmektedir (S.-O. Lee et al., 2004).

İmipenem dirençli *A. baumannii*'ye bağlı bakteremilerde mortalite oranı % 70, imipenem duyarlı *A. baumannii* için ise bu oran %24,5 olarak bildirilmiştir (H.-Y. Lee, Chen, Wu, Huang, & Chiu, 2014).

### **2.10.1. Hastane kaynaklı *Acinetobacter* pnömonisi**

*A. baumannii* suşları hastanede yatan hastaların solunum yollarından sıklıkla izole edilmektedir. Ancak solunum yolu kolonizasyonu ile pnömoni'yi ayırt etmek

oldukça zordur. İnsidans hastaneden hastaneye farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, tüm gram-negatif bakteriler arasında en yaygın ikinci etiyolojik ajandır (Luna & Aruj, 2007). Nozokomiyal pnömoni'nin yoğun bakım ünitelerinde sıklığı % 3-5 ve ölüm oranları ise % 30-75 olarak bildirilmektedir.

### **2.10.2. Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları**

*A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların en sık görülen klinik tablosu bakteremidir. Bunu solunum sistemi ve cerrahi yara enfeksiyonları takip etmektedir (Cisneros & Rodríguez-Baño, 2002). ABD'de nozokomiyal kan enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve mikrobiyolojisindeki eğilimleri incelemek için ülke çapında yapılan eş zamanlı bir sürveyans çalışması sırasında (1995 - 2002), *A. baumannii* en yaygın onuncu etiyolojik ajan olarak saptanmıştır (Wisplinghoff et al., 2004). Bu organizma, tüm monobakteriyel nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %1.3'ünden sorumlu bulunmuştur (Wisplinghoff et al., 2004). *Acinetobacter* türleri için hastaneye başvurudan sonra enfeksiyon gelişimi arasındaki ortalama geçen sürenin 26 gün olduğu ve enfeksiyonların çoğunun yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda geliştiği bildirilmiştir (Wisplinghoff et al., 2004). *A. baumannii* kan ve dolaşım sistemi enfeksiyonlarının mortalite oranı yoğun bakım ünitelerinde % 34 - % 43,4, diğer kliniklerde bu oran % 16,3 olarak saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* (mortalite oranı % 38,7) ve *Candida* türleri (ortalama ölüm oranı % 39,2), yoğun bakım hastalarında *A. baumannii*'nin (ortalama ölüm oranı % 34-43,4) üzerinde ölüm oranlarına sahip organizmalar olarak rapor edilmiştir (Wisplinghoff et al., 2004).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, hastaneye kabul edilen her 1000 yetişkin hasta başına *A. baumannii*'ye bağlı 1.8 oranında bakteremi vakası görüldüğü ve bu hastaların % 25'inde ciddi, kronik hastalıklar olduğu rapor edilmiştir (Cisneros & Rodríguez-Baño, 2002). *A. baumannii* bakteremisine bağlı septik şok oranlarının % 25 - 30 gibi yüksek oranlara çıkabildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Cisneros & Rodríguez-Baño, 2002).

### 2.10.3. Travmatik savaş yaraları ve diğer yara enfeksiyonları

Travmatik yaralar ve iskemik dokularda *A. baumannii* kolonizasyonu kolaylaşmaktadır (Öncül et al., 2002). *A. baumannii*, Irak ve Afganistan savaşından dönen ABD askerlerinden izole edilmiştir. Yapılan bir çalışmada *A. calcoaceticus-baumannii* kompleksi üyelerinin, alınan ilk yara kültürlerinin %32.5'inde saptandığı bildirilmiştir. Bu etkenin doğrudan mortaliteye sebep olma olasılığı gözlem altına alınmıştır ve elde edilen sonuçlara göre doğrudan katkıda bulunmadığı görülmüştür. Dolayısıyla organizmanın yara enfeksiyonlarında düşük patojeniteye sahip olduğu düşünülmüştür (Johnson, Burns, Hayda, Hospenthal, & Murray, 2007) .

Savaş yarası enfeksiyonlarında yüksek oranda antibiyotiklere dirençli türler etken olmaktadır. Bu enfeksiyonlar, ağır travmatik yaralanmaları olan kritik hastalarda ortaya çıkmakta, sahra hastanelerinde nozokomiyal geçiş yoluyla da bulaşlar olabilmektedir (Scott et al., 2007). *Acinetobacter* türlerinin Irak'taki bir ABD askeri sahra hastanesinde tedavi gören yaralılarından yapılan ilk kültürlerde izole edilmediği ancak alınan sonraki kültürlerde izolasyonun gerçekleştiği bildirilmiştir (C. K. Murray et al., 2006). Petersen ve arkadaşlarının Irak savaşında travma sonrası gelişen enfeksiyonları inceledikleri araştırmada, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* türleri ve *Escherichia coli* türlerinin yaygın olarak yara kültürlerinden izole edildiği bildirilmektedir (Petersen et al., 2007).

Hastanelerde *Acinetobacter* yara enfeksiyonlarının gelişiminde çevresel kontaminasyon yoluyla bulaş önemli bir rol oynamaktadır (Scott et al., 2007).

Genellikle kolonizasyon sonrasında yara enfeksiyonu gelişmektedir ve bunu takiben yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları gelişebilmektedir (Zapor & Moran, 2005). Yapılan çalışmalar *Acinetobacter* türlerinin Ortadoğuda bulunan askerler arasında sebep olduğu osteomyelit oranında bir artışın yaşandığını göstermektedir (Zapor & Moran, 2005) Doğal afetlere bağlı travmatik yaralarda da *Acinetobacter*ler izole edilebilir. Ülkemizde de Marmara'da meydana gelen

depremde gelişen travmatik yaralardan *A. baumannii* izole edildiği bildirilmiştir (Öncül et al., 2002).

#### **2.10.4. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE)**

Genellikle hastanede yatan hastalardan toplanan solunum sekresiyonları ve idrar yolu örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşları enfeksiyondan ziyade kolonizasyonu akla getirmektedir (Fournier, Richet, & Weinstein, 2006).

Ayaktan tedavi alan sağlıklı hastalarda *A. baumannii* komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ile ilişkilendirilmez (Peleg et al., 2008). 1986 – 2003 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gram-negatif etkenleri inceleyen 11 çalışmada *Acinetobacter* türleri İYE'lerinin % 1,6'sında etken oldukları bildirilmiştir (Weinstein, Gaynes, Edwards, & System, 2005).

İspanya'da yapılan bir çalışmada hastanede kolonize veya enfekte olmuş 206 hastada İYE'lerinin (%23) solunum yolu enfeksiyonlarından (%39) sonra ikinci sırada olduğu rapor edilmiştir (Rodríguez-Baño et al., 2004). *A. baumannii* türlerine bağlı gelişen İYE'leri mevsimsel değişiklik göstermektedir (Fournier et al., 2006). Mevsimsel değişkenliğin nedeni bilinmemekle birlikte, McDonald tarafından yapılan çalışmada da bu farklılık saptanmıştır (McDonald, Banerjee, Jarvis, & System, 1999).

#### **2.10.5. Menenjit**

Nörolojik cerrahi sonrası *A. baumannii*'ye bağlı gelişen nozokomiyal menenjit olgularında sürekli bir artış izlenmektedir (B.-N. Kim et al., 2009; Peleg et al., 2008). *A. baumannii*'ye bağlı toplum kökenli menenjit olguları ise çok nadirdir (B.-N. Kim et al., 2009). Nörolojik cerrahi sonrası merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu gelişen hastalar genellikle genç yaş grubuna ait hastalardır. Bulaş hastane ortamında gerçekleşmekte ve genellikle altta yatan ciddi hastalık olmaksızın gelişen enfeksiyon yavaş bir klinik seyir göstermektedir (Lu, Chang, Chuang, & Chang, 1999). Yapılan bir çalışmada *Acinetobacter* menenjit olgularında ölüm oranı %23 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar ağırlıklı olarak

yetişkin erkekler olup, en önemli eşlik eden risk faktörü ventriküller ile dış çevre arasında sürekli bir temasın olmasıdır. Bir nöroşirürji işleminden sonra *Acinetobacter* menenjitinin gelişmesi için ortalama süre 12 gündür (aralık 1-40 gün) (Siegman-Igra, Bar-Yosef, Gorea, & Avram, 1993). Bu tür menenjit enfeksiyonları, ventriküler kateterlerin zamanında çıkarılmasıyla birlikte kapalı bir drenaj yöntemi uygulanarak önlenebilir. Ayrıca, nöroşirürji yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotiklerin seçici baskısı, çoğul dirençli *Acinetobacter* türlerinin gelişimini kolaylaştırmaktadır.

*Acinetobacter* menenjitindeki semptomlarla ilgili olarak, Siegman-Igra (1993) tarafından yapılan bir çalışmada ateş en yaygın eşlik eden klinik tablo olarak bulunmuştur (Siegman-Igra et al., 1993). Ense sertliği ve menenjiti düşündürülen diğer semptomlar sıklıkla tabloya eşlik etmemektedir. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ateş, meningeal belirtiler ve nöbetlerin yokluğu, klinik olarak önemsiz *Acinetobacter* BOS (Beyin omurilik sıvısı) izolatlarının izolasyonu ile ilişkilendirilmiştir. *Acinetobacter* menenjiti vakalarının çoğunun (% 20 - 50) polimikrobiyal olduğu da raporedilmektedir (Chen et al., 2005; Siegman-Igra et al., 1993).

### **2.10.6. Diğer klinik formlar**

Literatürde sınırlı sayıda *Acinetobacter* endokarditi ile ilgili vaka rapor edilmektedir. (Peleg et al., 2008). *Acinetobacter* endokarditli olgularında bakteri, hem doğal hem de protez kapakçıkları tutabilme yeteneğine sahip olduğu bildirilmektedir. (Starakis et al., 2006; Valero, Farinas, Palomo, Mazarrasa, & Macías, 1999). Gram negatif enfektif endokardit için risk faktörleri, diabetes mellitus tip I, gastrointestinal veya genital sistem endoskopisi, konjenital kalp hastalığı ve dış cerrahisi olarak sayılmaktadır (Krcmery, Demitrovicova, Hricak, & Kisac, 2010). *Acinetobacter* endokarditi vakalarında avuç içleri ve ayak tabanlarını tutan makülopapüler döküntülerin varlığı rapor edilmiştir. Splenomegali, *Acinetobacter* endokarditinin en sık görülen semptomu gibi görünmektedir (Gradon, Chapnick, & Lutwick, 1992). *Acinetobacter* protez kapak endokarditinin

prognozu, diğer patojenlerden daha selim seyir etmektedir. Bu durumun *Acinetobacter* türlerinin düşük virülansına bağlı olduğu düşünülmektedir (Olut & Erkek, 2005).

*Acinetobacter* suşları ülseratif keratit ve korneal ülserlere neden olabilir. Bu enfeksiyonlar, kontakt lens kullanımı veya göz cerrahisi sonrasında gelişebilir (Kau, Tsai, Kao, Hsu, & Liu, 2002). *Acinetobacter* türleri normal flora üyesi olarak kabul edilmezler, ancak popülasyonun küçük bir kısmı derisinde bu bakteriyi az sayıda taşıyabilir. Göz enfeksiyonlarına neden olan *Acinetobacter* türleri eller veya ellerden kontakt lense bulaş yoluyla gerçekleşebilir (Corrigan, Harmis, & Willcox, 2001).

Uruguay'dan Shiga toksin üreten bir *A. haemolyticus* suşu hakkında tek bir vaka raporu vardır (Grotiuz, Sirok, Gadea, Varela, & Schelotto, 2006). Bu olgunun ateş ve diğer önceki hastalıklar olmaksızın 12 saatlik kanlı ishal ile başvuran 3 aylık bir bebeği ait olduğu bildirilmektedir.

## **2.11. *A. baumannii* Enfeksiyonların Tedavisi**

Çoğul dirençli *A. baumannii* sayısı son dönemde dünya çapında artmaktadır (J. Li et al., 2006). Bu nedenle, ampirik antibiyotik tedavisinin seçimi çok zordur. Dolayısıyla ampirik tedavi uygulanması esnasında direnç fenotipleri ve genotipleri ile ilgili her hastanenin kendi kurumsal verilerini göz önünde bulundurması gerekmektedir (Towner, 2009).

### **2.11.1. Polimiksinler**

Sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle, klinisyenler çoğul dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonları için polimiksin B veya polimiksin E (kolistin) kullanımına geri dönmek zorunda kalmışlardır (Eliopoulos et al., 2008). Bu antibiyotikler, gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit tabakasına bağlanırlar ve *A. baumannii*'ye karşı bakterisidal etkiye sahip olan katyonik polipeptitlerdir (Towner, 2009). Kolistinin oral ve topikal kullanım için kolistin sülfat ve parenteral kullanım için kolistimetat sodyum şeklinde ticari preparatları mevcuttur. Her iki form da

inhalasyon veya nebulizasyon yoluyla verilebilir. Nebulize formlar, nozokomiyal pnömoni hastalarında kullanılmaktadır(Towner, 2009).

Kolistin, karbapenem dirençli izolatlarla bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Towner, 2009). Çoğul dirençli *P. aeruginosa* veya *A. baumannii*'ye bağlı gelişen tüm nozokomiyal enfeksiyonlarda kolistin kullanımının % 76.9 başarılı olduğu bildirilmiştir (Kallel et al., 2006) . Kallel tarafından yapılan bu çalışmada, ventilatör ilişkili pnömonisi olan hastalarda tedavi amaçlı sadece kolistin kullanarak % 73,8' oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir (Kallel et al., 2006). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise kistik fibrozisi olmayan hastalarda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye bağlı nozokomiyal enfeksiyonları tedavi etmek için kolistin kullanıldığında hastaların % 58'inde başarılı sonuç elde edilmiştir (Levin, Levy, Manrique, Medeiros, & Costa, 2003).

Kolistinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği ile ilgili mevcut bilgiler sınırlıdır. Mevcut kullanılan doz 30 yıl öncesine kadar elde edilen deneyime dayanmaktadır. Direnç gelişimini engellemek için minimum potansiyele sahip maksimum aktivite sağlayan dozajlarda kolistin uygulanması çok önemlidir . Son zamanlarda heterorezistans ve kolistine dirençli suşların sayısı da giderek artmaktadır (J. Li et al., 2006).

### **2.11.2. Karbapenemler**

Karbapenemler (imipenem ve meropenem), son birkaç yıla kadar *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmakta olan antibiyotiklerdi (Towner, 2009). Jones ve ark. imipenem, çoğul dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun tedavisi için meropenem ile kombine edildiğinde, tedavide başarı şansının arttığını bildirmişler (Jones, Sader, Fritsche, & Rhomberg, 2006). Ancak Yunanistan'da *Acinetobacter* izolatlarına karşı meropenemin imipeneme kıyasla daha etkin olduğu bildirilmiştir (Ikonomidis, Pournaras, Maniatis, Legakis, & Tsakris, 2006). Ama bu sonuç Kuzey Amerika ve Avrupa'nın sürveyans çalışmalarında elde edilen sonuçlarının tam tersidir (Jones et al., 2006; Rhomberg, Jones, & Group, 2003).

Dışa akış pompalarının aşırı ifadesi' nin meropenemi imipenemden daha fazla etkilediği bilinmektedir. *A. baumannii* suşlarında, imipenem direncinin, imipenemi meropenemden daha etkin bir şekilde hidrolize eden OXA-58 ve VIM-1 gibi karbapenemazların varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

### **2.11.3. Sulbaktam**

Sulbaktam, birçok *Acinetobacter* suşuna karşı intrinsik aktiviteye sahip bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Bu intrinsik aktivitenin, sulbaktamın çoğul dirençli izolatların penisilin bağlayıcı proteinlerine (PBP) bağlı olduğu düşünülmektedir. Monoterapi olarak sulbaktam, ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonları için tavsiye edilmemektedir. Ticari olarak sulbaktam, bir beta-laktam ajan (örn. Ampisilin) ile kombinasyon halinde mevcuttur. Ancak bu kombinasyonun aktiviteye veya sinerjiye katkıda bulunmadığı bazı araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (Eliopoulos et al., 2008).

### **2.11.4. Tigesiklin**

Tetrasiklin ile ilişkili yeni bir antibiyotik sınıfı olan tigesiklin Haziran 2005'te FDA tarafından onay almıştır (Giamarellou, Antoniadou, & Kanellakopoulou, 2008; Peleg et al., 2007). Çalışmalarda, tigesiklinin *Acinetobacter* dahil olmak üzere birçok gram-pozitif ve gram-negatif bakteriye karşı aktiviteye sahip olduğu gösterilmektedir (Giamarellou et al., 2008). Tigesiklin akciğerler dahil olmak üzere birçok dokuda yüksek doza ulaşabilmektedir. Diğer avantajı ise küçük yaşlarda, böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz hastalarında doz ayarına gerek olmamasıdır (Giamarellou et al., 2008). FDA, bu antibiyotiği yalnızca komplike abdominal ve cilt enfeksiyonları ve toplum kaynaklı pnömonilerin tedavisi için onaylamıştır (Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

Kan enfeksiyonları tedavisi için tigesiklinin kullanımıyla ilgili tartışmalar vardır (N. Gordon & Wareham, 2009). Bunun nedeni ise önerilen dozda kandaki tigesiklin konsantrasyonlarının yetersiz kalmasıdır (N. Gordon & Wareham, 2009). *A. baumannii* bakteremisi için tigesiklin kullanımı, başka bir alternatif ilaç



mevcut ise önerilmemektedir. Tigesiklinin *A. baumannii* türlerine karşı bakteriyostatik aktivite gösterdiği bilinmektedir (Peleg et al., 2007).

### **2.11.5 Kombine tedavi**

Genellikle polimikrobiyal enfeksiyonları olan kritik hasta gruplarında antibiyotik kombinasyonları çoğunlukla ampirik tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Kombinasyon terapisinin kullanımının diğer bir gerekçesi ise kullanılan antibiyotiklerin aktivitesini artıran sinerji elde etmektir. Sinerji, toplam aktivitenin her bir antibiyotiğin tek başına aktivitesinin toplamından fazla olmasıdır. Ayrıca toksisiteyi azaltmak amacıyla antibiyotikleri daha düşük dozlarda uygulamak ve antibiyotiklere karşı gelişen direnci önlemek/geciktirmek amacıyla da kullanılmaktadır

Antibiyotikler antagonistik, aditif ve sinerjik gibi farklı etkileşimlerde bulunabilirler (Moellering Jr, Korzeniowski, Sande, & Wennersten, 1979). Sinerjik etkileşimde yer alan mekanizmalar arasında belirli bir metabolik yolun ardışık olarak blokajı (örneğin, trimetoprim ve sülfonamidlerin kullanımında); bakteriyel yüzeyde değişikliklere neden olan bir ilacın, ikinci ilacın daha iyi penetrasyonuna sebep olması (örneğin enterokoklarda: penisilin -aminoglikozid kombinasyonları; bir aminoglikozid-vankomisin kombinasyonu) ve antibiyotik inaktivasyonundan sorumlu bir enzimin inhibisyonu (örn. klavulanik asit-amoksisilin kombinasyonu) sayılabilir.

İn vitro olarak sinerjik etkiye sahip olduğu saptanan antibiyotik kombinasyonları, klinik olarak nütropenik sepsisli hastaların tedavisinde ve enterokokal endokardit tedavisinde kullanılmıştır (Eliopoulos & Moellering Jr, 1982). Kombinasyon tedavisi ayrıca sepsisli hastaların ampirik tedavisinde, yaygın görülen gram pozitif ve gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi sağlamak ve polimikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Beyin apseleri, intraabdominal, pelvik ve nekrotizan akciğer enfeksiyonları polimikrobiyal enfeksiyonlar için örnek olarak sayılabilir

(Klastersky & Zinner, 1982). Antibiyotik kombinasyonlarının kullanımının diğerk bir klinik mantığı ise direnç gelişimini önlemektir ki örneğintüberküloz tedavisinde antibiyotiklerin kombine edilmesi, tek bir antibiyotik kullanıldığı zaman hızla gelişebilecek dirençli türlerin ortaya çıkmasını önlemektedir.

Kolistin - rifampisin; polimiksin B-rifampisin; rifampisin - imipenem, tobramisin - kolistin; rifampisin - sulbaktam / ampisilin, kolistin - minosiklin; imipenem - sulbaktam, kolistin - tigesiklin kombinasyonların *A. baumannii* suşlarına karşı sinerjik etki sağladığı gösterilmiştir: (Montero et al., 2004; Song et al., 2008; Tripodi, Durante-Mangoni, Fortunato, Utili, & Zarrilli, 2007; Yoon, Urban, Terzian, Mariano, & Rahal, 2004). Bu çalışmalarda sinerjik etki sebepleri bilinmemektedir. Ancak, polimiksin B'nin olası rolünün, dış zarın geçirgenliğini arttırarak, imipenem ve rifampisinin bakteri hücresi içine penetrasyonunu arttırması olduğu öne sürülmüştür (Yoon et al., 2004).

Yukarıda bahsedildiği gibi sinerji gösteren kombinasyonlarla elde edilen veriler çoğunlukla in vitro ve in vivo hayvan çalışmalarından elde edilmiş verilerdir (Karageorgopoulos & Falagas, 2008). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar klinik iyileşme ile korele olmayabilir. Klinik deneyimler, çoğuldirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için spesifik kombinasyonların kullanımını önermek için çok azdır (Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Kan örneklerden izole edilen MDR *Acinetobacter baumannii* kompleks izolatları çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen izolatlar mikrobrot dilüsyon ve dama tahtası testlerinin yapılacağı zamana kadar %10 gliserol içeren beyin infüzyon buyyon bulunan 1ml'lik vida kapaklı steril tüpler içerisinde – 70 °C'de saklanmıştır.

#### 3.1. Kullanılan Malzemeler

##### 3.1.1. Besiyerleri ve antibiyotikler

- %5 Koyun kanlı agar(KKA) (Oxoid®, İngiltere)
- Eozin Metilen Blue agar (EMB) (Oxoid®, İngiltere)
- Katyon ayarlı Mueller-Hinton Broth (Oxoid®, İngiltere)
- Çikolatamsı agar (Oxoid®, İngiltere)
- Kan kültürü şişeleri (BD BactecFX) (BD®, ABD)
- Colistine sulfat (Sigma-Aldrich® ABD)
- Sulbactam (Sigma-Aldrich® ABD)

##### 3.1.2. Cihaz ve Kitler

- BACTEC FX (BD)
- Phoenix™ M50 cihazı (BD®)
- Phoenix™ NMIC-400 kiti (BD®)
- Phoenix™ ID ve AST broth (BD®)
- Turbidometre (BD®)
- Polistren mikropaklar

- Katyon ayarlı Mueller-Hinton Broth (BD®)
- İnkübatör
- Otomatik pipetler ve uçları
- Vida kapaklı tüpler
- Falkon tüpleri
- Öze

### **3.2. Kültür ve Tanımlama**

Çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza BactecFX şişelerine alınmış kan örnekleri gönderildi. Şişeler laboratuvara geldikten sonra BD® BactecFX cihazına yükleme işlemleri yapıldı. Pozitif sinyal veren kan kültür şişelerinden %5 KKA, EMB ve Çikolatamsı agar besiyerlerine ekimler yapılarak 18-24 saat 35 °C'lik aerobik ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda koloni görünümleri ve gram boyaması *Acinetobacter* ile uyumlu koloniler identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testleri için alındı.

### **3.3. Otomatize Sistemde Bakteri İdentifikasyonu**

İzolatların tanımlanması ve duyarlılık testlerinin yapılması için BD otomatize bakteri tanımlama sistemi olan Phoenix™ M50 cihazı kullanıldı. Üretici firma tarafından sağlanan ID şişesi içerisine öze yardımıyla 0.5 McFarland bulanıklıkta bir gecelik saf bakteri süspansiyonu hazırlandı. 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonunu hazırlamada turbidometre kullanıldı. Daha sonra AST broth şişe içerisine, redoks ayırıcından bir damla damlatılarak yavaşca karıştırıldı ve homojenizasyonu sağlandı. ID şişesi içerisinde hazırlanan 0.5 McFarland bulanıklığında olan bakteri süspansiyonundan 25 µl otomatik pipet yardımıyla alınarak AST broth'a aktarıldı ve böylece son inokulum yaklaşık  $5 \times 10^5$  CFU/ml oldu. Phoenix™ ID şişesi ve AST broth şişesi panel üzerinde bulunan kendi bölmelerine aktarıldı. Son olarak panellere numara verilip paneller barkoduyla cihaza tanıtılarak yükleme işlemi gerçekleştirildi. Cihaz tarafından yapılan

biyokimyasal tanımlamada *A.baumannii* kompleks olarak belirlenen suşların antibiyotik duyarlılık sonuçları değerlendirildi ve en az üç antibiyotik sınıfına dirençli olan suşlar MDR olarak çalışma kapsamına alındı.

### **3.4. Mikrobroth Dilusyon Yöntemi**

-70 °C'de saklanan izolatlar oda sıcaklığında çözüldü ve kanlı agar besiyerine pasajlandı. Besiyerleri 35 °C'de 18 saat aerobik ortamda inkube edildi. Bu çalışmada kolistin için The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), sulbaktam için ise CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute) önerileri kullanıldı.

### **3.5. Stok Antibiyotik Solüsyonlarının Hazırlanması ve Saklanması**

1. İzolatların kolistin ve sulbaktam duyarlılıklarının belirlenmesinde kolistin sülfat (Sigma-Aldrich, ABD) ve sulbaktam (Sigma-Aldrich, ABD) tozları kullanıldı.

2. Kolistin sülfat ve sulbaktam toz antibiyotikleri 50 mg tartılarak aşağıdaki formüle göre 1280 mg/L kolistin ve 2560 mg/L sulbaktam stok çözeltileri hazırlandı.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (ml)} \times \text{istenilen konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})}{\text{Potens } (\mu\text{g/mg})}$$

3. 50 mg kolistin toz 39,5 ml steril distile su içinde çözdürülerek 1280 mg/L ve 50 mg sulbaktam ise 19,15 ml steril distile su içinde çözdürülerek 2560 mg/L stok antibiyotik elde edildi. Bu çözeltiler vida kapaklı steril tüpler içerisinde 1,5 ml hacimde ayrılarak -70 °C'de donduruldu.

4. -70 °C'de saklanan antibiyotik stok solüsyonlarının, kullanım öncesinde oda sıcaklığında çözünmesi beklendi.

5. Çalışma gününde bu alikotlardan bir tanesi oda sıcaklığında çözülerek 1 ml antibiyotik 9 mL KAMHB ile 10 ml'lik bir falkon tüpü içerisinde 1/10 oranında dilüe edildi.

### **3.6. Antibiyotik Duyarlılık Testi için Besiyeri Hazırlanması ve Saklanması**

Toz halinde bulunan KAMHB'den 22 g tartılarak 1000 mL distile su bulunan balon jopenin içinde benmariye konularak çözdürüldü ve ardından otoklavda 121°C'de 20dk steril edilerek kullanıma hazır hale getirildi. Daha sonra 50 mL'lik steril falkon tüplere dağıtılarak +4 °C'de buzdolabı rafında saklandı.

### **3.7. Bakteri İnokulum Hazırlanması**

1- 0.5 McFarland yoğunlukta bakteri süspansiyonu steril SF kullanılarak hazırlandı.

2- 50 µl 0.5 McFarland saf bakteri süspansiyonundan, 100 µl alınarak 900 µl KAMHB ile dilüe edildi (1/10 dilüsyon), daha sonra bu süspansiyondan 50 µl alınıp her kuyucuğa inokule edildi. Böylece her kuyucukta son bakteri miktarı  $5 \times 10^5$  CFU/mL olarak ayarlandı.

### **3.8. Mikropleytlerin Hazırlanması**

1. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi için steril U tabanlı mikropleytlar kullanıldı ve her antibiyotik için ayrı mikropleytlar hazırlandı.

2. Hazırlanan KAMHB besiyerinden tüm kuyucuklara 100 µl dağıtıldı.

3. Hazırlanan 256 µg/mL ve 128 µg/mL yoğunluğundaki sulbaktam veya kolistin süspansiyonundan 100'er µl alınıp, birinci sütuna konuldu ve ilk kuyucuktaki son antibiyotik konsantrasyonu kolistin için 64 µg/mL ve sulbaktam için ise 128 µg/mL olarak elde edildi.

4. Birinci kuyucuktan 100 µl alınıp, 10.kuyucuğa kadar 2'şer kat seri dilüsyon yapıldı.10. kuyucukta kolistin için 0,125 µg/mL ve sulbaktam için 0,25 µg/mL

konsantrasyon elde edildi. (11. sütun sterilite kontrol ve 12. sütun ise üreme kontrol olarak kullanıldı).

5- 10. kuyucuktan pipete çekilen 100 µl sıvı dışarı atıldı.

6- Bakteri inokulumundan 5'er µl bir sıradaki tüm kuyucuklara 11. kuyucuk hariç dağıtıldı. Böylece son bakteri inokulumu her kuyucuk içerisinde EUCAST ve CLSI önerilerine uygun olarak yaklaşık  $5 \times 10^5$  CFU/mL olarak hazırlandı.

6- Mikropleytlerin üzerileri steril plastik kapaklar ile kapatıldı ve  $35 \pm 1$  °C'de aerobik ortamda 18-20 saat inkübe edildi.

### **3.9. Kolistin ve Sulbaktam MİK Değerlerinin Belirlenmesi**

Kolistin ve sulbaktam MİK değerleri çıplak gözle bulanıklık değerlendirilmesi yapılarak belirlendi. Kolistin için EUCAST 2020 standartlarına, sulbaktam ise CLSI 2017 standartlarına göre MİK sonuçları yorumlandı. Rehberlerde belirtilen klinik duyarlılık sınır değerlerine göre kolistin için  $>2$  mg/L ve sulbaktam için  $\geq 16$  mg/L MİK değerleri dirençli olarak yorumlandı.

### **3.10. Kalite Kontrol**

*E. coli* ATCC 25922 suşu kullanıldı.

### **3.11. Dama Tahtası Mikropleytlерini Hazırlanması**

Bu yöntemde 96 kuyucuklu, U-tabanlı steril polistiren mikropleytlер kullanıldı. Her bakteri izolatu için ayrı mikropleyt hazırlandı. Kolistin ve sulbaktam stok solüsyonları hazırlanarak çift kat seri dilüsyonları yapıldı. Her iki antibiyotik solüsyonundan kombinasyon denenecek bir kuyucuğa aktarılacak miktar 50'er µl olup böylece bir test kuyucuğundaki son hacim 100 µl şeklinde oldu. Her mikropleyt panelinde A1 üreme kontrolü olarak H12 ise besiyeri sterilite kontrolü olarak kullanıldı. Ayrıca ilk yatay sırada (A2-A12) kolistin ve ilk dikey sütünde ise (B1-H1 kuyucukları) sulbaktam için ikişer kat seri dilüsyonlar yapıldı. Diğer

kuyucuklar kolistin/sulbaktam kombinasyonları için kullanıldı. İnokulum hazırlamak için 0.5 McFarland bulanıklığında ( $1.5 \times 10^8$  CFU/ml) bakteri süspansiyonu hazırlanıp ve 1:10 oranında dilüe edilip buradan sterilite kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 5 µL ( $5 \times 10^4$  CFU) inoküle edilerek her kuyucuktaki 100 µL antibiyotik kombinasyonu solüsyonu içindeki bakteri sayısı  $5 \times 10^5$  CFU/ml yapıldı.  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de,  $18 \pm 2$  saatlik inkübasyondan sonra mikropleylerdeki üremeler gözle değerlendirildi.

### 3.11.1. Dama tahtası sonuçlarının değerlendirilmesi

Sonuçların yorumu için önce her iki antibiyotiğin ayrı ayrı fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu (FİK) değerleri hesaplandı.

$$FİK_{\text{Kolistin}} = \frac{\text{Kolistin antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri}}{\text{Kolistin antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}}$$

$$FİK_{\text{Sulbaktam}} = \frac{\text{Sulbaktam antibiyotiğinin kombinasyondaki MİK değeri}}{\text{Sulbaktam antibiyotiğinin tek başına MİK değeri}}$$

$$\Sigma \text{ FİK indeksi} = FİK_{\text{Kolistin}} + FİK_{\text{Sulbaktam}}$$

$\Sigma$  FİK sonuçları  $\leq 0.5$  ise sinerji,  $> 0.5 \leq 4$  ise aditif,  $> 4$  ise antagonist etki olarak yorumlandı.

### 3.12. Tanımlar

**Esansiyel uyum:** Test sonucunun referans test MİK sonucu ile  $\pm 1$  dilüsyon farklı olmasıdır.

**Kategorik uyum:** Test sonucunun referans yöntemle elde edilen kategoriyle (duyarlı, dirençli) uyumlu olmasıdır.



**Büyük hata (BH):** Test sonucunun referans yöntem ile duyarlı, test edilen yöntemle dirençli olmasıdır.

**Çok büyük hata (ÇBH):** Test sonucunun referans yöntem ile dirençli, test edilen yöntemle duyarlı olmasıdır.

### **3.13. Etik kurul Onayı**

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.09.2019 tarih 17'no'lu kararı ile başlandı.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Eylül 2019 – Ağustos 2020 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çeşitli kliniklerden gönderilen kan örnekleri üremeleri Phoneix (BD Phoenix™ M50) otomatize identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık test panelleri kullanarak tanımlanmış ve duyarlılıkları belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarında en az üç antibiyotik sınıfına direnç gösteren toplam 92 adet *A. baumannii* kompleks suşu çalışmaya dâhil edilmiştir.

• **Antibiyotik sınıflarından en az 3 tanesine dirençli olan suşlar çoğul dirençli (Multiple drug resistance) olarak tanımlanmıştır.**

- Sefalosporinler (sefepim, seftazidim , seftriakson, sefotaksim)
- Aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, tobramisin)
- Antipseudomonal penisilinler (piperasilin, tikarsilin)
- Karbapenemler (imipenem, meropenem)
- Kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin)
- Ampisilin/sulbaktam
- Tetrasiklinler

### 4.1. Kolistin ve Sulbaktam Duyarlılıklarının Değerlendirilmeleri

Toplam 92 adet çoğul *A. baumannii* kompleks izolatının kolistin ve sulbaktam duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptanmıştır. Duyarlılıklar kolistin için EUCAST (2020; v.10.0), sulbaktam için ise CLSI-M100 (2017) standartlarına göre değerlendirilmiştir. Bu rehberlere göre kolistin MİK değeri >2 olan izolatlar dirençli, ≤ 2 olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir. Sulbaktam MİK değeri ≥16 olan izolatlar dirençli, ≤ 4 olan izolatlar duyarlı olarak kabul edilmiştir .

Toplam 92 izolatin 10'u (%10,9) kolistine,80 tanesi de (%86,9) dirençli bulundu. Suşların hiç biri sulbaktama duyarlı bulunmadı. 12 (%13) suş orta derecede duyarlı olarak değerlendirildi. Kolistin ve sulbaktam duyarlılık sonuçları Tablo 4.1'de, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Kolistin ve sulbaktam duyarlılık sonuçları.

Antibiyotik	Toplam İzolat	Duyarlı İzolat		Orta Duyarlı İzolat		Dirençli İzolat	
	n	n	%	n	%	n	%
<b>Kolistin</b>	92	82	89,1	-	-	10	10,9
<b>Sulbaktam</b>	92	-	-	12	13	80	86,9

**Tablo 4.2.** Kolistin ve sulbaktam MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri.

	MİK <sub>50</sub> (mg/L)	MİK <sub>90</sub> (mg/L)
<b>Kolistin</b>	2	4
<b>Sulbaktam</b>	32	64

**Tablo 4.3.** Phoenix M50 kolistin ADT ve mikrobroth dilüsyon yöntemi sonuçlarının karşılaştırılması.

Esansiyel uyum		Kategorik uyum		Büyük hata	Çok büyük hata
Sayı	%	Sayı	%	Sayı	Sayı
79	85,9	84	91	0	8

Çalışmaya dahil edilen tüm izolalar değerlendirildiğinde sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle dirençli olarak saptanan 10 izolatin 2'si otomatize sistemle dirençli olarak saptandı. 8 suş ise otomatize sistemde duyarlı olarak rapor edilmişti. Dolayısıyla Phoenix M50 otomatize sisteminin dirençli izolalar arasında ÇBH oranı 8/10 olarak belirlendi. Referans yöntemiyle duyarlı izolatin dirençli çıkması olarak tanımlanan BH ise bu çalışmada gözlemlenmedi.

## 4.2. Dama Tahtası Yönteminin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dama tahtası yöntemi için seçilen 50 çoğul dirençli *A.baumannii* kompleks izolat çalışmaya alınmıştır. Kan örneklerinden izole edilen bu suşların, kolistin ve sulbaktam kombinasyonuna ait FİK değerleri hesaplanmıştır. Elde ettiğimiz FİK sonuçlarına göre izolatların 6'sına (%12) karşı kolistin-sulbaktam kombinasyonu sinerjistik etki gösterirken, 44 (%88) izolat ise aditif etkileşim (ilgisizlik) göstermekteydi. Bu çalışmada antagonistik etkileşime rastlanmadı. İzolatların FİK değerleri ve etkileşim sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4** .Σ FİK değerlerine göre kolistin-sulbaktam kombinasyonunun etkinliği (n = 50)

Antibiyotikler	Sinerji	Aditif	Antagonizma
<b>Kolistin-sulbaktam</b>	6 (12)	44 (88)	0 (0)

Kolistin ve sulbaktam kombinasyonuna sinerjistik etki gösteren 6 izolatın otomatize sistem (Phoenix M50) ile elde edilen çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Sinerjistik etkileşim saptanan 6 izolatın direnç durumları.

Antibiyotik adı	İzolat 1	İzolat 2	İzolat 3	İzolat 4	İzolat 5	İzolat 6
<b>Amikasin</b>	>32	>32	>32	>32	>32	32
<b>Siprofloksasin</b>	>1	>1	>1	>1	>1	>1
<b>kolistin</b>	1 <sub>≥</sub>	1 <sub>≥</sub>	1 <sub>≥</sub>	2	1 <sub>≥</sub>	1 <sub>≥</sub>
<b>Gentamisin</b>	>8	>8	>8	>8	>8	>8
<b>İmipenem</b>	>8	>8	>8	>8	>8	>8
<b>levofloksasin</b>	>2	>2	>2	>2	>2	>2
<b>Meropenem</b>	>8	>8	>8	>8	>8	>8
<b>Trimetoprim-sulfametoksazol</b>	>8/152	>8/152	>8/152	>8/152	>8/152	>8/152

## 5. TARTIŞMA

*Acinetobacter* genusu içerisinde en sık insanda hastalık etkeni olan tür *A.baumannii*'dir. Günümüzde çoğu hastanenin florasında bulunduğu için hastanede yatan özellikle YBÜ'lerindeki hastaların üst solunum yollarında ve sağlık personelinin cildinde kolonize olabilen patojen bakteri, en önemli nozokomiyal etkenlerdendir (Bennett, Dolin, & Blaser, 2014; Roberts, Findlay, & Lang, 2001). İntrinsik direnç ve çeşitli grup antibiyotiklere direnç geliştirebilme nedeniyle giderek çoğul dirençli suşlar artmakta ve bu etkenin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisi zor hale gelmektedir. Bu direnç artışı genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenemaz gibi çeşitli enzimlerin üretimine bağlanmaktadır (Gupta, Ampofo, Rubenstein, & Saiman, 2003).

ABD ve Kanada'da yapılan araştırmaların verileri incelendiği zaman çoğul ilaç direncinin yüksek oranlarda görüldüğü anlaşılmaktadır. Bu oran *A.baumannii* için %30-60 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir. Elde edilen oranlar coğrafik bölgeler ve ülkeler arası bir çok sebepten dolayı farklılıklar göstermektedir.

Ülkemizde çoğul dirençli *A.baumannii* direnç oranlarını araştıran araştırmalardan elde edilen verilere göre trimetoprim-sulfametoksazol için %63-75, seftriakson için %77-85, amikasin için %41-70, siprofloksasin için %32-87, imipenem için %0-63, gentamisin için %62-87 gibi farklı oranlar elde edilmiştir (Gençer, Benzonana, Özer, Kuzu, & Özyurt, 2001).

Çalışma kapsamına aldığımız toplam 92 adet çoğul dirençli *A.baumannii* kompleks izolatlarında referans yöntemle kolistine %10,9 ve sulbaktama % 86,9 oranında direnç olduğu saptanmıştır.

Ülkemizde sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle *A. baumannii* izolatlarında sulbaktam direncini saptayan çalışma yakın zamanda bulunmamaktadır. Çalışmamız sulbaktam direnç oranını araştıran ilk çalışma özelliğine sahiptir.

Kolistin günümüzde *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde son basamak terapötik ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kolistine in vitro

duyarlılığı doğru bir şekilde belirlenmesi gerekli olmasına rağmen, günümüzde yaygın olarak kullanılan duyarlılık testlerinin güvenilirliği hakkında halen tereddütler vardır ve tartışılmaktadır. EUCAST / CLSI polimiksin komitelerinin ortak çalışma grubu tarafından bildirildiği üzere, disk ve gradyen difüzyon (E-Test) yöntemleri kolistin duyarlılığının belirlenmesinde önerilmemektedir ve yeni çalışma verileri oluşturulana kadar daha fazla araştırma yapılması ve veri toplanması gerekmektedir. Kolistin duyarlılığını saptamada EUCAST / CLSI tarafından önerilen tek test sıvı mikrodilüsyon testidir. Bu durumda klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sık olarak kullanılan otomatize sistemler tarafından rapor edilen kolistin sonuçlarının doğrulanması gerektiği düşünülmektedir. Otomatize sistemlerin performansı hakkında az sayıda veri bulunmaktadır ve bulunan veriler ise genellikle kolistin duyarlı izolatlar üzerinde yapılan çalışmalara aittir.

Yapılan bazı çalışmalarda VİTEK-2 otomatize sisteminin kolistin direncinin saptanmasında diğer sistemlere kıyasla daha iyi olduğu vurgulanmaktadır.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 117 *A. baumannii* izolatının kolistin duyarlılığı saptamada Phoenix 100, VİTEK-2 sistemleri, agar dilüsyon yöntemle ve referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen kolistin duyarlılık sonuçlarına göre sıvı mikrodilüsyonla %24.8, agar dilüsyon ile %35.9, VİTEK-2 ile %16.2 ve Phoenix 100 ile %15.4 oranında izolat dirençli olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan otomatize sistemlerden Phoenix100 ile %41.4 ve VİTEK-2 ile %37.9 oranında çok büyük hata saptanmış her iki otomatize sistemde büyük hata oranı %1.1 olarak görülmüştür. Bu çalışmada otomatize sistemlerin kolistine dirençli *A. baumannii* izolatlarını saptamada yetersiz kaldığı vurgulanmaktadır (Vourli, Dafopoulou, Vrioni, Tsakris, & Pournaras, 2017).

Araştırmamızda dahil edilen tüm izolatlar değerlendirildiğinde sıvı mikro dilüsyon yöntemi ve Phoenix M50 otomatize sistem ile elde edilen kolistin MİK değerlerinin karşılaştırılması sonucu; 79 (%85,9) izolatta esansiyel uyum, 84 (%91) izolatta kategorik uyum saptanmıştır. Duyarlı izolatın dirençli çıkması olarak

tanımlanan BH ise bu çalışmada gözlemlenmemiştir. Sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle ile dirençli olarak saptanan 10 izolatın 2'si otomatize sistemde dirençli saptanırken, 8 izolatın otomatize sistemde duyarlı olarak rapor edildiği gözlemlendi. Dolayısıyla Phoenix M50 otomatize sisteminin dirençli izolatlar arasında ÇBH oranı 8/10 olarak belirlendi.

Çoğul ilaç dirençli patojen bakterilerin hastanelerde yayılımı giderek artmaktadır. Bu istenmeyen durum hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına zaman zaman da salgınlara neden olmakta ve tedavideki başarısızlıklar nedeniyle mortalite oranları artmaktadır (Nordmann, Cuzon, & Naas, 2009). Hastane kaynaklı suşlar birden fazla direnç mekanizmaları geliştirebildikleri için bu etkenlere karşı terapötik seçenekler çok sınırlıdır. Bu sebeple daha etkin tedavi seçenekleri elde etmek, oluşabilecek direnci önlemek amacıyla kombinasyon tedavileri uygulanma ve bu nedenle in vitro kombinasyon testlerinin önemi giderek artmaktadır (Giamarellos-Bourboulis, Xirouchaki, & Giamarellou, 2001).

Bilindiği üzere sulbaktam, *Acinetobacter* genusu üzerine bakterisidal etkiye sahiptir ama bizim çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi artan direnç nedeniyle sulbaktam monoterapisinden kaçınılmalıdır. Literatürde sulbaktamın kolistin ve diğer antibiyotikler ile başarılı kombinasyonları bulunmaktadır (Rodriguez Guardado et al., 2008).

Bu çalışmada kolistin-sulbaktam kombinasyonunun etkinliğinin dama tahtası yöntemiyle araştırılması sonucunda elde ettiğimiz sonuçlara göre izolatların 6' sında (%12) sinerjistik etki saptandı, 44 (%88) izolat ise aditif etkileşim göstermekteydi. Bu çalışmada antagonistik etkileşime rastlanmadı. Otomatize sistem tarafından saptanan ADT sonuçları 6 sinerjistik etki gösteren izolatın EUCAST kriterlerine göre kolistin dışında amikasin, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, trimetoprim-sulfametoksazol gibi diğer antibiyotiklere karşı dirençli olarak bulundu.

Bizim alışmamızda elde edilen verilerin, literatürde bulunan verilerle farklılığının çalışılan yöntemler, malzeme ve her bölgenin kendine has direnç profili olduğunu düşünmekteyiz.



## SONUÇ VE ÖNERİLER

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık testleri için günümüzde yaygın olarak otomatize sistemler kullanırken hataların olabileceği unutulmamalıdır . Ayrıca otomatize sistemler tarafından saptanan özellikle *A.baumannii* kompleks üyelerinde kolistin duyarlılık sonuçlarının mutlaka referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon tarafından doğrulanması gerekmektedir. Bilindiği üzere sulbaktam *Acinetobacter* genusu üyelerine karşı bakterisidal etkiye sahiptir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlardan anlaşıldığı gibi artan direnç nedeniyle monoterapiden kaçınılmalıdır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abbo, A., Navon-Venezia, S., Hammer-Muntz, O., Krichali, T., Siegman-Igra, Y., & Carmeli, Y. (2005). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerging infectious diseases*, 11(1), 22.
- Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2014). *Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-volume set* (Vol. 2): Elsevier Health Sciences.
- Bergogne-Berezin, E., & Towner, K. (1996). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews*, 9(2), 148.
- Bernards, A., Van der Toorn, J., Van Boven, C., & Dijkshoorn, L. (1996). Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15(4), 303-308.
- Bernards, A. T., Dijkshoorn, L., Van der Toorn, J., Bochner, B., & Van Boven, C. (1995). Phenotypic characterisation of *Acinetobacter* strains of 13 DNA-DNA hybridisation groups by means of the Biolog system. *Journal of medical microbiology*, 42(2), 113-119.
- Bhatti, M., Boonlayangoor, S., Beavis, K., & Tesic, V. (2014). Rapid identification of positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry using prewarmed agar plates. *Journal of clinical microbiology*, 52(12), 4334-4338.
- Bouvet, P. J., & Grimont, P. A. (1986). 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 descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 36(2), 228-240.
- Chen, H.-P., Lai, C.-H., Chan, Y.-J., Chen, T.-L., Liu, C.-Y., Fung, C.-P., & Liu, C.-Y. (2005). Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 37(9), 669-675.
- Chopra, T., Marchaim, D., Awali, R. A., Krishna, A., Johnson, P., Tansek, R., . . . Hothi, J. (2013). Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(12), 6270-6275.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Chopra, T., Marchaim, D., Johnson, P. C., Awali, R. A., Doshi, H., Chalana, I., . . . Parmar, S. (2014). Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4630-4635.
- Chuang, Y.-C., Sheng, W.-H., Li, S.-Y., Lin, Y.-C., Wang, J.-T., Chen, Y.-C., & Chang, S.-C. (2011). Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clinical infectious diseases*, 52(3), 352-360.
- Chung, D. R., Song, J.-H., Kim, S. H., Thamlikitkul, V., Huang, S.-G., Wang, H., . . . Carlos, C. C. (2011). High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12), 1409-1417.
- Chusri, S., Chongsuvivatwong, V., Rivera, J. I., Silpapojakul, K., Singkhamanan, K., McNeil, E., & Doi, Y. (2014). Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 4172-4179.
- Cisneros, J. M., & Rodríguez-Baño, J. (2002). Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical microbiology and infection*, 8(11), 687-693.
- Corrigan, K., Harmis, N., & Willcox, M. (2001). Association of *Acinetobacter* species with contact lens-induced adverse responses. *Cornea*, 20(5), 463-466.
- Cosgaya, C., Marí Almirall, M., Van Assche, A., Fernández-Orth, D., Mosqueda, N., Telli, M., . . . Lievens, B. (2016). *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., a new member of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex mainly recovered from clinical samples in different countries. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2016.
- Ebringer, A. (2015). An Ante-Mortem Test for Bovine Spongiform Encephalopathy Involving “Myelin-*Acinetobacter*-Neurofilaments”(MAN) Tested in 12 Strains of *Acinetobacter* Bacteria *Multiple Sclerosis, Mad Cow Disease and Acinetobacter* (pp. 67-78): Springer.
- Eliopoulos, G. M., Maragakis, L. L., & Perl, T. M. (2008). *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical infectious diseases*, 46(8), 1254-1263.
- Eliopoulos, G. M., & Moellering Jr, R. C. (1982). Antibiotic Synergism and Antimicrobial Combinations in Clinical Infections George. *Reviews of infectious diseases*, 4(2), 282-293.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Fitzpatrick, M. A., Ozer, E., Bolon, M. K., & Hauser, A. R. (2015). Influence of ACB complex genospecies on clinical outcomes in a US hospital with high rates of multidrug resistance. *Journal of Infection*, *70*(2), 144-152.
- Fournier, P. E., Richet, H., & Weinstein, R. A. (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical infectious diseases*, *42*(5), 692-699.
- Freire, M., de Oliveira Garcia, D., Garcia, C., Bueno, M. C., Camargo, C., Magri, A. K., . . . Ibrahim, K. (2016). Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. *Clinical microbiology and infection*, *22*(4), 352-358.
- Gençer, S., Benzonana, N., Özer, S., Kuzu, İ., & Özyurt, Y. (2001). Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Yoğun Bakım Derg*, *1*(2), 131-137.
- Gerner-Smidt, P. (1987). The epidemiology of *Acinetobacter calcoaceticus*: Biotype and resistance-pattern of 328 strains consecutively isolated from clinical specimens. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series B: Microbiology*, *95*(1-6), 5-11.
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., Xirouchaki, E., & Giamarellou, H. (2001). Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *40*(3), 117-120.
- Giamarellou, H., Antoniadou, A., & Kanellakopoulou, K. (2008). *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *International journal of antimicrobial agents*, *32*(2), 106-119.
- Gordon, N., & Wareham, D. (2009). A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *63*(4), 775-780.
- Gordon, N. C., & Wareham, D. W. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents*, *35*(3), 219-226.
- Gradon, J. D., Chapnick, E. K., & Lutwick, L. I. (1992). Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: case report and review. *Clinical infectious diseases*, *14*(5), 1145-1148.
- Grotiuz, G., Sirok, A., Gadea, P., Varela, G., & Schelotto, F. (2006). Shiga toxin 2-producing *Acinetobacter haemolyticus* associated with a case of bloody diarrhea. *Journal of clinical microbiology*, *44*(10), 3838-3841.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Guan, X., He, L., Hu, B., Hu, J., Huang, X., Lai, G., . . . Qiu, H. (2016). Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement. *Clinical microbiology and infection*, 22, S15-S25.
- Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D., & Saiman, L. (2003). Extended spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *Journal of perinatology*, 23(6), 439-443.
- Houang, E. T., Chu, Y., Leung, C., Chu, K., Berlau, J., Ng, K., & Cheng, A. (2001). Epidemiology and Infection Control Implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *Journal of clinical microbiology*, 39(1), 228-234.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243-250.
- Ikonomidis, A., Pournaras, S., Maniatis, A. N., Legakis, N. J., & Tsakris, A. (2006). Discordance of meropenem versus imipenem activity against *Acinetobacter baumannii*.
- Jain, A. L., Harding, C. M., Assani, K., Shrestha, C. L., Haga, M., Leber, A., . . . Kopp, B. T. (2016). Characteristics of invasive *Acinetobacter* species isolates recovered in a pediatric academic center. *BMC infectious diseases*, 16(1), 346.
- Jain, R., & Danziger, L. H. (2004). Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Annals of Pharmacotherapy*, 38(9), 1449-1459.
- Johnson, E. N., Burns, T. C., Hayda, R. A., Hospenthal, D. R., & Murray, C. K. (2007). Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clinical infectious diseases*, 45(4), 409-415.
- Joly-Guillou, M.-L. (2005). Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clinical microbiology and infection*, 11(11), 868-873.
- Jones, R. N., Sader, H. S., Fritsche, T. R., & Rhomberg, P. R. (2006). Carbapenem susceptibility discords among *Acinetobacter* isolates. *Clinical infectious diseases*, 42(1), 158-158.
- Jung, J., & Park, W. (2015). *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Applied microbiology and biotechnology*, 99(6), 2533-2548.
- Kallel, H., Bahloul, M., Hergafi, L., Akrou, M., Ketata, W., Chelly, H., . . . Bouaziz, M. (2006). Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *International journal of antimicrobial agents*, 28(4), 366-369.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Karageorgopoulos, D. E., & Falagas, M. E. (2008). Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet infectious diseases*, 8(12), 751-762.
- Kau, H.-C., Tsai, C.-C., Kao, S.-C., Hsu, W.-M., & Liu, J.-H. (2002). Corneal ulcer of the side port after phacoemulsification induced by *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 28(5), 895-897.
- Kim, B.-N., Peleg, A. Y., Lodise, T. P., Lipman, J., Li, J., Nation, R., & Paterson, D. L. (2009). Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *The Lancet infectious diseases*, 9(4), 245-255.
- Kim, J.-S., Kang, G.-E., Kim, H.-S., Kim, H. S., Song, W., & Lee, K. M. (2016). Evaluation of Verigene blood culture test systems for rapid identification of positive blood cultures. *BioMed research international*, 2016.
- Klastersky, J., & Zinner, S. H. (1982). Synergistic combinations of antibiotics in gram-negative bacillary infections. *Reviews of infectious diseases*, 4(2), 294-301.
- Krcmery, V., Demitrovicova, A., Hricak, V., & Kisac, P. (2010). Endocarditis due to Gram-negative bacteria. *International Journal of Infectious Diseases*, 14, e359.
- Lee, H.-Y., Chen, C.-L., Wu, S.-R., Huang, C.-W., & Chiu, C.-H. (2014). Risk factors and outcome analysis of *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Critical care medicine*, 42(5), 1081-1088.
- Lee, S.-O., Kim, N. J., Choi, S.-H., Kim, T. H., Chung, J.-W., Woo, J.-H., . . . Kim, Y. S. (2004). Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(1), 224-228.
- Lee, Y.-T., Kuo, S.-C., Yang, S.-P., Lin, Y.-T., Chiang, D.-H., Tseng, F.-C., . . . Fung, C.-P. (2013). Bacteremic nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*: a single or two distinct clinical entities? *Clinical microbiology and infection*, 19(7), 640-645.
- Lee, Y.-T., Kuo, S.-C., Yang, S.-P., Lin, Y.-T., Tseng, F.-C., Chen, T.-L., & Fung, C.-P. (2012). Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clinical infectious diseases*, 55(2), 209-215.
- Levin, A. S., Levy, C. E., Manrique, A. E. I., Medeiros, E. A., & Costa, S. F. (2003). Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *International journal of antimicrobial agents*, 21(1), 58-62.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Li, J., Rayner, C. R., Nation, R. L., Owen, R. J., Spelman, D., Tan, K. E., & Liolios, L. (2006). Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *50*(9), 2946-2950.
- Li, Y., Yang, X., & Zhao, W. (2017). Emerging microtechnologies and automated systems for rapid bacterial identification and antibiotic susceptibility testing. *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*, *22*(6), 585-608.
- Liu, Y.-M., Lee, Y.-T., Kuo, S.-C., Chen, T.-L., Liu, C.-P., & Liu, C.-E. (2017). Comparison between bacteremia caused by *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *50*(1), 62-67.
- Lu, C.-H., Chang, W.-N., Chuang, Y.-C., & Chang, H.-W. (1999). Gram-negative bacillary meningitis in adult post-neurosurgical patients. *Surgical neurology*, *52*(5), 438-444.
- Luna, C. M., & Aruj, P. K. (2007). Nosocomial acinetobacter pneumonia. *Respirology*, *12*(6), 787-791.
- Manchanda, V., Sanchaita, S., & Singh, N. (2010). Multidrug resistant acinetobacter. *Journal of global infectious diseases*, *2*(3), 291.
- McConnell, M. J., Actis, L., & Pachón, J. (2013). *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS microbiology reviews*, *37*(2), 130-155.
- McDonald, L. C., Banerjee, S. N., Jarvis, W. R., & System, N. N. I. S. (1999). Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987–1996. *Clinical infectious diseases*, *29*(5), 1133-1137.
- Moellering Jr, R. C., Korzeniowski, O. M., Sande, M. A., & Wennersten, C. B. (1979). Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*. *Journal of infectious diseases*, *140*(2), 203-208.
- Montero, A., Ariza, J., Corbella, X., Doménech, A., Cabellos, C., Ayats, J., . . . Gudiol, F. (2004). Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *54*(6), 1085-1091.
- Murray, C. K., Roop, S. A., Hospenthal, D. R., Dooley, D. P., Wenner, K., Hammock, J., . . . Gourdine, E. (2006). Bacteriology of war wounds at the time of injury. *Military medicine*, *171*(9), 826-829.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2010). Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı. *Özinel MA (çeviren)*, 357-363.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Nemec, A., Krizova, L., Maixnerova, M., Sedo, O., Brisse, S., & Higgins, P. G. (2015). *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, *65*(3), 934-942.
- Ng, T. M., Teng, C. B., Lye, D. C., & Apisarnthanarak, A. (2014). A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *35*(1), 49-55.
- Nordmann, P., Cuzon, G., & Naas, T. (2009). The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases*, *9*(4), 228-236.
- O'Hara, C. M. (2005). Manual and automated instrumentation for identification of Enterobacteriaceae and other aerobic gram-negative bacilli. *Clinical microbiology reviews*, *18*(1), 147-162.
- Olut, A. I., & Erkek, E. (2005). Early prosthetic valve endocarditis due to *Acinetobacter baumannii*: a case report and brief review of the literature. *Scandinavian journal of infectious diseases*, *37*(11-12), 919-921.
- Öncül, O., Keskin, Ö., Acar, H., Küçükardalı, Y., Evrenkaya, R., Atasoyu, E., . . . Emekdaş, G. (2002). Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *Journal of Hospital Infection*, *51*(1), 47-51.
- Peleg, A. Y., Potoski, B. A., Rea, R., Adams, J., Sethi, J., Capitano, B., . . . Paterson, D. L. (2007). *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, *59*(1), 128-131.
- Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, *21*(3), 538-582.
- Petersen, K., Riddle, M. S., Danko, J. R., Blazes, D. L., Hayden, R., Tasker, S. A., & Dunne, J. R. (2007). Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Annals of surgery*, *245*(5), 803.
- Rhomberg, P. R., Jones, R. N., & Group, T. M. P. U. S. (2003). Antimicrobial spectrum of activity for meropenem and nine broad spectrum antimicrobials: report from the MYSTIC Program (2002) in North America. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, *47*(1), 365-372.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Roberts, S., Findlay, R., & Lang, S. (2001). Investigation of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care burns unit. *Journal of Hospital Infection*, 48(3), 228-232.
- Rodríguez-Baño, J., Cisneros, J. M., Fernández-Cuenca, F., Ribera, A., Vila, J., Pascual Hernández, Á., . . . Pachón Díaz, J. (2004). Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter Baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*, 25 (10), 819-824.
- Rodriguez Guardado, A., Blanco, A., Asensi, V., Pérez, F., Rial, J., Pintado, V., . . . Alvarez, M. (2008). Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61(4), 908-913.
- Scott, P., Deye, G., Srinivasan, A., Murray, C., Moran, K., Hulten, E., . . . Lindler, L. (2007). An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clinical infectious diseases*, 44(12), 1577-1584.
- Siegman-Igra, Y., Bar-Yosef, S., Gorea, A., & Avram, J. (1993). Nosocomial *Acinetobacter* meningitis secondary to invasive procedures: report of 25 cases and review. *Clinical infectious diseases*, 17(5), 843-849.
- Snyder, J., Munier, G., & Johnson, C. (2008). Direct comparison of the BD Phoenix system with the MicroScan WalkAway system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative gram-negative organisms. *Journal of clinical microbiology*, 46(7), 2327-2333.
- Song, J.-Y., Lee, J., Heo, J. Y., Noh, J. Y., Kim, W. J., Cheong, H.-J., & Hwang, I. S. (2008). Colistin and rifampicin combination in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*, 32(3), 281-284.
- Starakis, I., Blikas, A., Siagris, D., Marangos, M., Karatza, C., & Bassaris, H. (2006). Prosthetic valve endocarditis caused by *Acinetobacter lwoffii*: a case report and review. *Cardiology in Review*, 14(1), 45-49.
- Stefanowicz, A. (2006). The Biolog Plates Technique as a Tool in Ecological Studies of Microbial Communities. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15(5).
- Tayabali, A. F., Nguyen, K. C., Shwed, P. S., Crosthwait, J., Coleman, G., & Seligy, V. L. (2012). Comparison of the virulence potential of *Acinetobacter* strains from clinical and environmental sources. *PloS one*, 7(5).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Towner, K. (2009). Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. *Journal of Hospital Infection*, 73(4), 355-363.
- Townsend, J., Park, A. N., Gander, R., Orr, K., Arocha, D., Zhang, S., & Greenberg, D. E. (2015). *Acinetobacter infections and outcomes at an academic medical center: a disease of long-term care*. Paper presented at the Open forum infectious diseases.
- Tripodi, M.-F., Durante-Mangoni, E., Fortunato, R., Utili, R., & Zarrilli, R. (2007). Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. *International journal of antimicrobial agents*, 30(6), 537-540.
- Valero, C., Farinas, M., Palomo, D. G. a., Mazarrasa, J., & Macías, J. G. (1999). Endocarditis due to *Acinetobacter lwoffii* on native mitral valve. *International journal of cardiology*, 69(1), 97-99.
- Vaneechoutte, M., Dijkshoorn, L., Tjernberg, I., Elaichouni, A., de Vos, P., Claeys, G., & Verschraegen, G. (1995). Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *Journal of clinical microbiology*, 33(1), 11-15.
- Vashist, J., Tiwari, V., Das, R., Kapil, A., & Rajeswari, M. R. (2011). Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Indian journal of medical research*, 133(3), 332.
- Villegas, M. V., & Hartstein, A. I. (2003). *Acinetobacter* Outbreaks, 1977–2000. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 24(4), 284-295.
- Vourli, S., Dafopoulou, K., Vrioni, G., Tsakris, A., & Pournaras, S. (2017). Evaluation of two automated systems for colistin susceptibility testing of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 72(9), 2528-2530.
- Wang, J., Ruan, Z., Feng, Y., Fu, Y., Jiang, Y., Wang, H., & Yu, Y. (2014). Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. *PloS one*, 9(8), e104882.
- Weaver, R. E., & Actis, L. A. (1994). Identification of *Acinetobacter* species. *Journal of clinical microbiology*, 32(7), 1833.
- Weernink, A., Severin, W., Tjernberg, I., & Dijkshoorn, L. (1995). Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. *Journal of Hospital Infection*, 29(3), 189-199.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Weinstein, R. A., Gaynes, R., Edwards, J. R., & System, N. N. I. S. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases*, 41(6), 848-854.
- Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M., Seifert, H., Wenzel, R. P., & Edmond, M. B. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases*, 39(3), 309-317.
- Wisplinghoff, H., Paulus, T., Lugenheim, M., Stefanik, D., Higgins, P. G., Edmond, M. B., . . . Seifert, H. (2012). Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *Journal of Infection*, 64(3), 282-290.
- Yoon, J., Urban, C., Terzian, C., Mariano, N., & Rahal, J. J. (2004). In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(3), 753-757.
- Zapor, M. J., & Moran, K. A. (2005). Infectious diseases during wartime. *Current opinion in infectious diseases*, 18(5), 395-399.

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Mehdi MESKINI HEYDARLOU

Doğum tarihi ve yeri: 1983 OROUMIEH

Uyruğu: İran

Medeni durumu : Bekar

İletişim adresleri : Eskişehir

### **Eğitim Durumu**

Rahe noor ilkokulu 1995 OROUMIEH

Hadi ortaokulu 1998

Imam khomeyni lise 2000 OROUMIEH

Urmia azad üniversitesi 2011 OROUMIEH

Eskişehir Osmangazi 2015 Yüksek Lisans

yabancı diller : Azerice-Farsça-Arapça-İngilizce

### **Mesleki Deneyim :**

### **Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar:**

### **Yayınlar**

• DURMAZ, G., AKAY, M. O., & HEYDARLOU, M. M. Hematolojik Malignansili Hastalarda Gelişen Diyare Olgularında *Clostridium difficile* Toksinlerinin Araştırılması. Osmangazi Tıp Dergisi.

• İbrahim, B., DURMAZ, G., & HEYDARLOU, M. M. (2016). Enfeksiyöz ishallerde *Campylobacter jejuni* prevalansının çeşitli yöntemlerle araştırılması. Osmangazi Tıp Dergisi, 42(5), 474-481.

- Seroprevalence Of Hepatitis E Virus Infection In Acute Leukemia Patients With Allogeneic Transplantation. Annals of Medical Research (2020).

### **Bilimsel Etkinlikler**

Burslar :

Ödüller :

Projeler : Hematolojik Malignansili Hastalarda Gelişen Diyare Olgularında Clostridium difficile Toksinlerinin Araştırılması

Sözlü Konferans veya Seminerler :

- Antibacterial Activities And Physical Properties Of Deposited Thin Films By Rf Magnetron Sputtering Technique (Yayın Yeri: Iv. Yukpop (International Vacuum Workshop, 2016)

- 4th International Scientific Conference Of Iranian Academics In Turkey Ankara, 2014 Investigation And Production Of Pet Radioisotopes By Plasma Focus Devices

- Adım Fızık Kongresi, 2016 Rf Manyetik Püskürtme Tekniğı İle Üretilen İto İnce Filmlerin Antibakteriyal Özelliklerinin İncelenmesi

- 4th International Scientific Conference Of Iranian Academics In Turkey Ankara, 2014 Production And Investigation Of Nanostructure Tio2 Thin Layers (Poster)

### **Kurslar ve Eğitim Programları:**

Deney hayvanları kullanım sertifikası

