

# Yatan Hasta Örneklerinden İzole Edilen Acinetobacter Baumanni Suşlarının Antimikrobiyal Direnci

Ruçhan ULUTÜRK, Muzaffer FİNCANCI, A.Cem YARDIMCI, Ayşe İNCİ , H.Ferda SOYSAL, Bahadır CEYLAN

## ÖZET

*Acinetobacter baumannii* hastane ortamında yaygın olarak bulunan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde çeşitli infeksiyonlara neden olan fırsatçı patojendir. Bu bakterilerde son yıllarda çoklu antibiyotik direnci hızla gelişmekte ve bu da tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Çalışmamızda hastanemizde yatarak tedavi gören hastalardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen *A. baumannii* suşlarının örnekler dağılımı ve antibiyotik direnç durumlarının tespiti amaçlanmıştır. Eylül 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli klinik örneklerden (yara, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat, kan, idrar, balgam) izole edilen toplam 87 *A. baumannii* suşunun antibiyotik direnç durumu incelenmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sisteminde çalışılmıştır. Ampisilin-sulbaktam duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon tekniğine göre yapılmış ve "Clinical and Laboratory Standards Institute" önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. *Acinetobacter baumannii* suşlarının 73'ü (%83.9) yoğun bakım ünitesinden gönderilen klinik örneklerden, ağırlıklı olarak trakeal aspirat (%32.2), kan (%23) ve yara sürüntü örneklerinden (%19.5) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan suşlarda kolistin direncine rastlanmamış, suşların %6.9'u tigecikline, %13.8'i tobramisine, %36.8'i amikasine, %63.2'si gentamisine, %60.9'u ampisilin/sulbaktama, %70.1'i meropeneme, %72.4'ü imipeneme, %87.4 siprofloksasine, %88.5'i tazobaktam/piperasiline dirençli bulunmuşlardır. Seftriakson, seftazidim, sefotaksim'e karşı %90'nun üzerinde direnç gözlenmiştir. Hastanemizde gelişen infeksiyonlardan izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin kolistin, tigesiklin, aminoglikozidler ve ampisilin/sulbaktam olduğu, imipenem ve meropenem'e 2003 ve 2007 yıllarında yaptığımız çalışmalarımıza göre anlamlı direnç geliştiği ve en dirençli antibiyotiklerin ise üçüncü kuşak sefalosporinler olduğu belirlenmiştir. Örneklerin %85'inin YBÜ'nde yatan hastalardan toplandığı göz önüne alındığında *A. baumannii*'nin özellikle yoğun bakım hastalarında tedavisi zor infeksiyonlara neden olabilecek bir etken olarak hastanemizde önemini korumakta olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesi ve antibiyotik politikalarının oluşturulması gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelime:** *Acinetobacter baumannii*, Antimikrobiyal direnç

## SUMMARY

### *Antimicrobial Resistance of Acinetobacter baumannii Strains Isolated from Hospitalized Patients*

*Acinetobacter baumannii* is a common opportunistic pathogen found in hospital area and can cause nosocomial infections especially in Intensive Care Units (ICU). In recent years, the number of multi-drug resistant strains of this bacteria has been increasing rapidly constraining the alternatives of therapy. This study was conducted to determine the antimicrobial resistance patterns of *A. baumannii* strains isolated from various clinical specimens (wound, bronchoalveolar lavage, tracheal aspirate, blood, urine, sputum) from 87 patients hospitalized in our hospital from September 2008 to June 2009. Identification and antibiotic resistance tests were performed using automatized Vitek 2 (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) system. Resistance of ampicillin-sulbactam was determined by Kirby-Bauer disc diffusion technique as recommended "Clinical and Laboratory Standards Institute". Most (84%) of the *A. baumannii* strains were isolated from clinical specimens from ICU (tracheal aspirate 32.2%, blood 23% and wound 19.5%). None of the strains were resistance to colistin, but 6.9% were resistance to tigecycline, 13.8% to tobramycin, 36.8% to amikacin, 63% to gentamycin, 60.9% to ampicillin/sulbactam, 70.1% to meropenem, 72.4% to imipenem, 87.4% to ciprofloxacin and 88.5% to piperacilin-tazobactam. More than 90% of the strains were resistant to ceftriaxone, ceftazidime and cephotaxime. The *A. baumannii* strains isolated in our hospital were highly sensitive to colistin, aminoglycoside and ampicillin sulbactam, and highly resistant to third generation cephalosporins and considerably resistant to carbapenems.

Our result show that *A. baumannii* can cause hard-to-treat nosocomial infections in our hospital, especially in ICU and indicates the need for intensive precautions to lower the incidence of new cases.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, Antimicrobial resistance

## GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter türleri Gram negatif hareketsiz, oksidaz olumsuz nonfermentatif kokobasil morfolojisinde bakterilerdir. Doğada yaygın olarak bulunurlar, fırsatçı patojenlerdir ve hastane ortamına yerleşerek hastanede yatan hastaların kolonizasyon ve infeksiyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Acinetobacter genomik türleri içerisinde en sık genomik tür II (A.baumannii) insanda hastalık yapar (1). Acinetobacter baumannii son yıllarda özellikle hastane kaynaklı infeksiyonlarda klinik örneklerden en fazla soyutlanan türdür (2). A.baumannii'nin hastane ortamında yatak ve mobilyalar gibi eşyalarda ve aygıtlarda uzun süre canlı kalabildiği ve özellikle immün sistemi basılanmış hastalarda infeksiyona yol açtığı bildirilmiştir (3). Bu bakterilerde çoklu antibiyotik direnci (ÇAD) sıkça görülmekte ve giderek artmaktadır. Hastanelerde, özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı, hastanede uzun süre kalma, hasta genel durumunun kötü olması, girişimsel işlemlerin sayıca artması gibi nedenlere bağlı olarak antibiyotiklere dirençli Acinetobacter infeksiyonları yüksek oranda görülmektedir. Ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olması amacıyla direnç paternlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada hastanemizde yatarak tedavi gören hastalardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen A.baumannii suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik direnç durumlarının tespiti amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilmiş olan çeşitli klinik örneklerden (yara, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat, kan, idrar, balgam) izole edilmiş toplam 87 Acinetobacter baumannii suşunun örneklere ve örneklerin gönderildiği kliniğe göre dağılımları değerlendirilmiş ve en sık kullanılan antibiyotiklere direnç oranlarını belirlemek üzere test edilmişlerdir. Örnekler %5 koyun kanlı agar, Mc Conkey agar besiyerlerinde üreme, hareket ve mikroskopik özelliklerine göre incelenmiştir. Bakteri tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2 (bioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sisteminde çalışılmıştır. Ampisilin-sulbaktam duyarlılığı Kirby-Bauer disk difüzyon tekniğine göre Mueller Hinton Agar besiyeri yüzeyine 0.5 Mc Farland standardına eşdeğer bakteri süspansiyonu sürülerek yapılmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir (4). Az hassas olan suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Acinetobacter baumannii suşlarının 73'ü (%83.9) yoğun bakım ünitesinden gönderilen klinik örneklerden, ağırlıklı olarak trakeal aspirat (%32.2), kan (%23) ve yara sürüntü örneklerinden (%19.5) oldukları tespit edilmiştir (Tablo 1). Çalışmaya alınan suşlarda kolistin direncine rastlanmamış, suşların %6.9'u tigesikline, %13.8'i tob-

ramisine, %36.8'i amikasine, %63.2'si gentamisine, %60.9'u ampisilin/sulbaktama, %70.1'i meropeneme, %72.4'ü imipeneme, %87.4 siprofloksasine, %88.5'i tazobaktam/piperasiline dirençli bulunmuşlardır. Seftriakson, seftazidim, sefotaksim'e karşı %90'nın üzerinde direnç gözlenmiştir. Hastanemizde gelişen infeksiyonlardan izole edilen A.baumannii suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin kolistin, tigesiklin, aminoglikozidler ve ampisilin/sulbaktam olduğu, imipenem ve meropenem'e 2003 ve 2007 yıllarında yaptığımız çalışmamıza göre anlamlı direnç geliştiği ve en dirençli antibiyotiklerin ise üçüncü kuşak sefalosporinler olduğu belirlenmiştir. Antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Acinetobacter türleri hastane ortamında uzun süre canlılığını koruması, kontaminasyon yoluyla bulaşın kolay olması ve karbapenemler başta olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı hızla çoklu direnç kazanmaları nedeni ile güncel bir sorun olarak önemini sürdürmekte ve hastane infeksiyonu etkenleri olarak bilinmektedirler (5). Acinetobacter artık ülkemizde yoğun bakım servislerinde en sık rastlanan Gram negatif infeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır (6) ve bu izoatlar antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olarak bulunmaktadır (7). Antimikrobiyal dirençteki hızlı artış A.baumannii infeksiyonu şüphesi ile yatan hastalarda klinisyenlerin empirik tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır (8,9).

Önceki yıllarda yaptığımız çalışmalarda (10) 2003 yılında klinik örneklerinden izole edilen A.baumannii suşlarının sayısı 27 iken, 2007 yılı verilerine göre bu sayı 128'dir ve anlamlı bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. 2003 ve 2007 yıllarında Acinetobacter suşlarının çoğunluğunun yoğun bakım ünitesinden gönderilen örneklerden soyutlandığı (%70 ve %64) ve ağırlıklı olarak trakeal aspirat (%38 ve %32) ve kan (%43 ve %19) oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada da benzer veriler elde edilmiş, suşların çoğunluğunun (%85.1) YBÜ'den gönderilen klinik örneklerden soyutlandığı ve en fazla trakeal aspirat, kan ve yara sürüntü örneklerinden oluştuğu görülmüştür.

Ornek	YBU	Cerrahi Klinikler	Dahili Klinikler	Toplam
Kan	15	4	1	20(%23)
Trakeal Aspirat	28			28(%32.2)
BAL	2			2
İdrar	7		3	10(%11.5)
Balgam	4		2	6
Yara	14	3		17(%19.5)
BOS	3	1		4
Toplam (n=87)	73	8	6	87
		(%83.9)	(%9.2)	(%6.9)

Tablo 1 Örneklerin Kliniklere Göre Dağılımı

tür. Acinetobacter kökenlerinin, yoğun bakım kliniğinde daha sık görülmesinin nedeni bu kliniklerde kritik hastaların olması ve bu hastalara mekanik ventilasyon, trakeostomi, entübasyon, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık uygulanmasıdır. Ayrıca bu hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı da mevcuttur. Acinetobacter türleri çeşitli sınıf antibiyotiklere çok hızlı bir şekilde direnç geliştirmektedir. Çeşitli antibiyotiklere karşı yıllar içindeki direnç değişiminin belirlenmesi amacıyla yaptığımız önceki çalışmalarda (10) A.baumannii suşlarında antibiyotik direnç oranları 2003 ve 2007 yıllarında imipenem için %33.3 ve %58.6, meropenem için %29.6 ve %57, amikasin için %63 ve %22.7, gentamisin için %59.3 ve %60.2, siprofloksasin için %81.5 ve %82, tazobaktam/piperasilin için %92.6 ve %88.3, seftriakson için %100 ve %91.4, seftazidim için %74.1 ve %90.6 olarak bildirilmiştir. İki yıl arasında amikasin direncindeki düşüş ve karbepenem direncindeki anlamlı artış ( $p<0.05$ ) dikkat çekmektedir. Bu çalışmamızda amikasine direncin 2007 yılına kıyasla göreceli olarak artmakla birlikte hala az olduğu, ancak imipenem ve meropeneme direncin daha da arttığı (%72.4 ve %70.1) ve birçok antibiyotiğe (özellikle 3.kuşak sefalosporinlere ve siprofloksasine) yüksek direncin devam ettiği gözlenmektedir. Acinetobacter suşlarının 3.kuşak sefalosporinlere duyarlılığının azalması büyük bir orandaki kısmının sefalosporinaz sentezlenmesi ve bu ajanların kullanım sıklığından kaynaklanmaktadır. Antibiyotiklerin profilaktik ve empirik olarak kullanılmasındaki artış bu yüksek direncin gelişmesinde önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada tobramisine direnç oranı %13.8 olarak saptanmıştır. Bu antibiyotiğin amikasine göre daha etkili olmasının ne-

deni son yıllarda hastanemizde çok fazla kullanıyor olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizin farklı hastanelerinde yapılan çalışmalarda A.baumannii izolatlarında çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer direnç oranları bildirilmiştir. Arda ve ark. (11) 1994-2001 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinde Acinetobacter türlerinde özellikle karbepenem ve aminoglikozidlere dirençte artış bildirmişlerdir. 402 A.baumannii suşu ile yapılan ve 2000-2004 yıllarını kapsayan bir çalışmada (12) hem YBÜ'den hem de diğer servislerden izole edilen suşlarda en yüksek direnç oranları beta-laktam gubu antibiyotiklere, en düşük direnç oranları ise YBÜ'de gentamisin dışındaki aminoglikozidlere, diğer servislerden izole edilen suşlarda ise karbepenemlere karşı saptanmıştır. Aynı çalışmada direnç oranları yıllara göre değerlendirildiğinde 2002 suşlarında piperasilin-tazobaktam ve seftazidim, 2004 suşlarında ise aminoglikozidler, ampisilin-sulbaktam, seftriakson ve karbepenemlere direnç oranlarında bir önceki yıla göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendiği bildirilmiştir. Haziran 2004-Ocak 2005 yıllarını kapsayan çok merkezli 155 A.baumannii suşu ile yapılan bir başka çalışmada (12) imipenem ve piperasilin/tazobaktam direnci sırasıyla %52.2 ve %78.7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda imipenem ve piperasilin/tazobaktama %72.4 ve %88.5 direnç bulunmuştur. Son yıllarda karbepenem dirençli Acinetobacter izolatları diğer ülkelerden de bildirilmiştir (14,15). Altı yıllık bir direnç araştırmasında Acinetobacter izolatlarında imipenem direncinin %9.3'den %80'e ulaştığı bildirilmiştir (16). Hastanemizde A.baumannii kökenlerinin imipenem direncinin yıllar içerisinde 2003 yılında bildirilen %33.3'ten 2009 yılına gelindiğinde %72.4'e ve meropenem direncinin aynı yıllar için %29.6'dan %70.1'e ulaştığı izlenmiştir. İmipenem ve meropeneme karşı anlamlı orandaki yüksek direncin, bu antibiyotiklerin hastanemiz YBÜ'de sık kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda karbepenemlere ve sulbaktama dirençli, sadece kolistin duyarlı izolatların ortaya çıkması çoklu antibiyotiğe dirençli (ÇAD) Acinetobacter türleriyle oluşan infeksiyonların tedavi problemlerini ortaya çıkarmaktadır. YBÜ'lerinde karşılaşılan A.baumannii suşlarının neredeyse tamamının ÇAD özelliğinde olup, kısıtlı tedavi seçenekleri göz önünde bulundurularak, dirençli suşlarda tedavi seçeneği olabilecek kolistin ve tigesiklin ile çalışmalar gündeme gelmiştir. Çalışmamızda kolistine direnç rastlanmamıştır ve en etkili antibiyotik olduğu, tigesiklin direncinin de düşük olduğu (%6.9) saptanmıştır. Diğer çalışmaların sonuçları da bu yöndedir. İki ayrı çalışmada A.baumannii suşlarında kolistine direnç saptanmazken (17,18), tigesikline %1.9 (17) ve %6.45 (18) oranlarında direnç bildirilmiştir. Kolistin kullanımı ile ilgili klinik deneyim sınırlı olmakla birlikte, ciddi yan etkileri olan ve kullanımı sorunlu olan bir antibiyotik olarak bilinmektedir (19). Tigesiklin belirli bir yan etkisi olmayan oldukça geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve kullanımı yaygınlaşmaktadır (20,21). Ancak kullanımın yaygınlaşmasının direnç üzerine etkisini irdelemek açısından daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmüştür (18).

Antibiyotik	Sayı (n=87)	%
Amikasin	32	36.8
Tobramisin	13	13.8
Gentamisin	55	63.2
Meropenem	61	70.1
İmipenem	63	72.4
Siprofloksasin	76	87.4
Ampisilin/sulbaktam	53	60.9
Tazobaktam/piperasilin	77	88.5
Tigesiklin	6	6.9
Sefotaksim	83	95.4
Seftazidim	81	93.1
Seftriakson	84	96.6
Kolistin	0	0.0

Tablo 2 Acinetobacter baumannii Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Durumları (sarı 13)

Multirezistan *A.baumannii*'nin neden olduğu nosokomial infeksiyonlarda sulbaktamın tek başına ve ampisilin ile kombinasyonlarda etkisi araştırılmıştır (20). *Acinetobacter* türlerinde ampisilin/sulbaktamın duyarlılık oranının ampisilinden daha fazla olması ve bu kombinasyonun diğer beta-laktam / beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından daha etkili olmasının nedeni sulbaktamın in vitro ve klinik uygulamada intrinsek antimikrobiyal etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (21). Çalışmamızda ampisilin/sulbaktam direnci %60.9 bulunmuştur. CLSI 18. bilgi ekinde *Acinetobacter* suşlarında sefoperazonun zon çapı belirleme kriterleri yer almamaktadır ve sulbaktam duyarlılığının 10/10 µg'lık ampisilin + sulbaktam diski ile belirlenmesi önerilmektedir (4). Duyarlılık testlerinin ticari olarak bulunan 75/30µg'lık sefoperazon + sulbaktam diski ile yapıldığında, sonuçların yorumunda dikkatli olunması gerektiği, çünkü sefoperazon / sulbaktamın 75/30 µg'lık diskinde bulunan antibiyotik ve inhibitör miktarının bakterilerdeki antibiyotik direncini saptama için uygun olmadığı, bu diskle yüksek oranda yanlış duyarlılık oluşacağı uyarıları yapılmıştır (22,23). Çoğul dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarının sağlıtımında farklı antibiyotik kombinasyonlarının da kullanımı gündeme gelmiştir. *Acinetobacter* infeksiyonlarında kombinasyon sağlıtımı ve öncesinde antibiyotik etkileşimlerinin gösterilmesi açısından in vitro sinerji testlerinin yapılması önerilmiştir. Kombine antibiyotik kullanımı özellikle hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonların tedavisinde, dirençli suşlara karşı sinerjistik etki sağlanmasında, ilaçların doza bağlı toksitesinin azaltılmasında ve polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde prognozu etkileyen olumlu bir faktör olarak değerlendirilmektedir (24). Yapılacak kontrollü çalışmalar ile karbepenem-sulbaktam kombinasyonlarının, tigesiklin ve kolistin çoğul antibiyotik dirençli *A.baumannii* infeksiyonlarında klinik etkinliklerin araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak hastanemizde gelişen infeksiyonlardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotiklerin kolistin, tigesiklin, aminoglikozidler ve ampisilin/sulbaktam olduğu, karbepenem grubu antibiyotiklere direnç geliştiği ve en dirençli antibiyotiklerin ise üçüncü kuşak sefolosporinler olduğu sonucuna varılmıştır. Örneklerin %85'inin YBÜ'nde yatan hastalardan toplandığı göz önüne alındığında *A.baumannii*'nin özellikle yoğun bakım hastalarında tedavisi zor infeksiyonlara neden olabilecek bir etken olarak hastanemizde önemini korumakta olduğunu göstermiştir. Antibiyotik direncinin giderek arttığı ve direnç paternlerinin hastaneler arası farklılıklar gösterdiği göz önünde bulundurulduğunda, her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesinin empirik tedavi gerektiğinde uygun antibiyotiği seçmede yardımcı olacağı kanaatindeyiz. Antibiyotiklere karşı görülen yüksek direnç farklı tedavi yaklaşımlar içerisine girilme ihtiyacının gereksinimini vurgulamaktadır. Bu infeksiyonların sağlıtımında uygulanan farklı antibiyotik kombinasyonları ve yüksek duyarlılığa sahip tigesiklin ve kolistin gibi antimikrobiallerin kullanımı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca infeksiyon kontrol program-

larının ve sürveyans çalışmalarının uygulanması sonucu elde edilen verilerin düzenli değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının izlenerek antibiyotik politikalarının oluşturulması gerekliliği sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. **Vahaboğlu H.** *Acinetobacter* infeksiyonları. ANKEM Derg, 2008; 22 (ek 2): 44-5
2. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn, JR.WC.** The nonfermentative Gram –negative bacilli." Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology". Fifth edition, Lipincott Co, Philadelphia, 1997; 5: 286.
3. **Bergogne-Berezin E, Towner KJ.** *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev, 1996; 9: 148-65.
4. **Clinical and Laboratory Standards Institute (Çeviri ed. Gür D):** Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları, Onskizinci Bilgi Eki, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, Ankara, 2008.
5. **Schreckenberger PC, Graevenitz A.** *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methylobacterium* and other nonfermentative Gram-negative rods. In: Murray PR, Baron ej, Pfaller MA, and al (eds). ASM Press, Washington DC 1999; 539-60.
6. **Leblebicioğlu H, Rosenhal VD, Arihan OA, et al.** Devise asociated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (NICC), J Hosp Infect 2007; 65 (3): 251-7
7. **Korten V, Ulusoy S, Zarakoğlu P ve ark.** Antibiotic resistance surveillance over a 4- year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, Diagn Microbiol Infect Dis, 2007; 59 (4).
8. **Ardıç N, Özyurt M, İlga U ve ark.** Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbepenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM derg 2004; 18 (3): 145-8.
9. **Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, and al.** Suveillance for antimicrobial susceptability among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001, Antimicrob Agents Chemoter 2003; 47(5): 1681-8.
10. **Ulutürk R, Fincancı M, Soysal HF ve ark.** Yatan hasta örneklerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının 2003 ve 2007 yılları içersindeki direnç durumu. XXXIII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi (21-25 Ekim 2008) Bodrum; Kongre Kitabı'nda, 2008; özet p 062, 711
11. **Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S ve ark.** Yoğun bakım ünitelelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* tür-

- lerinin antibiyotik duyarlılıındaki dört yıllık değişim (1995-1999), Hastane İnf derg 2001; 5:49.
12. **Gazi H, Sürücüođlu S, Kurutepe S ve ark.** Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında in-vitro antibiyotik direnci. ANKEM Derg, 2005; 19 (3): 115-8
  13. **Gür D, Gülay Z, Akan AO ve ark.** Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITTT study. Mikrobiyol Bult 2008; 42 (4): 537- 44
  14. **Nemec A.** Multidrug resistant Acinetobacter baumannii (abs). Klin Mikrobiol Infekc Lek 2008; 14(5):162-7.
  15. **Maragakis LL, Peri TM.** Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis. 2008; 15; 46 (8): 1254-63.
  16. **Ruiz J, Nunez ML, Perez J, et al.** Evolution of resistance among clinical isolates of Acinetobacter over a 6-year period. Microbiol Infect Dis 1999; 18: 292-5
  17. **İris NE, Yıldırım T, Arat ME ve ark.** Yoğun bakım izolatu karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii izolatlarında tigeciklin ve kolistin duyarlılıının araştırılması. KLİMİK 2009. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Antalya, 2009). Kongre Kitabı'nda. KLİMİK Derneđi 2009; p05-01, 189.
  18. **Zer Y, Özgür Akın FE, Namıduru M.** Acinetobacter baumannii suşlarında tigeciklin etkinliğinin araştırılması. İnfek Derg 2007; 21 (4) 193-6.
  19. **Saltođlu N.** Acinetobacter baumannii infeksiyonları ve tedavisi. XI-II. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Antalya, 2007). Kongre Kitabı'nda. KLİMİK Derneđi. 2007; 204-7.
  20. **Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et al.** Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant Acinetobacter baumannii. J of Antimicrob Chem, 1998; 42, 793-802.
  21. **Erben N, Kiremitçi A, Özgüneş İ.** Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter türlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve indüklebilir beta-laktamaz sıklığının ve antimikrobiyal duyarlılıının değerlendirilmesi. Osmangazi Tıp Derg 2006; 28 (3): 135-46.
  22. **Kaygusuz A.** Editöre mektup. ANKEM Derg 2008; 22 (4) 232.
  23. **Kaygusuz A.** Akılcı antibiyotik tedavisinde klinik mikrobiyoloji laboratuvarının önemi. Klinik Gelişim 2007; 20 (4) 54-67.
  24. **Gülay Z.** Antibiyotik kombinasyonlarının in-vitro etkinliğini ölçen testler. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standartizasyonu (ADTS) çalışma grubu. İstanbul 1997.