TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

Dergi Hakkında

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin yayın organı olup ilgili alanlardaki özgün araştırma, derleme, olgu sunumu, bilimsel haberler, bilimsel kitap ve dergi tanıtım yazıları ile okuyucu mektuplarını yayımlayan hakemli bir dergidir.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi'nin amacı; tıbbi (klinik) mikrobiyoloji, veteriner mikrobiyoloji, tarım ve endüstri mikrobiyolojisi, moleküler mikrobiyoloji, bakteriyoloji, viroloji, mikoloji, parazitoloji, immünoloji, alerji, enfeksiyon hastalıkları, gıda hijyeni, gıda mühendisliği, biyoteknoloji, epidemiyoloji, halk sağlığı veya mikrobiyoloji bilimi ile ilgili diğer alanlarda yapılmış olan bilimsel çalışmaları içeren makale, derleme, kısa bildiri, olgu sunumları, editöre mektup ve eğitim amaçlı diğer bilimsel yazıları yayınlamaktadır. Yayın dili Türkçedir. Çift kör hakemlik sistemine dayalı, baskı ve "on-line" olarak hazırlanan düzenli, sürekli bağımsız bir dergidir.

Makale değerlendirme işlemleri için; "Yazarlara Bilgi" bölümüne bakınız.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi'nde yayımlanan yazılar, isim sahibi yazar(lar)ın görüşü olup imtiyaz sahibi, editör, yayın kurulu ya da yayımcının görüşü değildir. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti imtiyaz sahibi, editör, yayın kurulu ya da yayımcı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2014 yılından itibaren **Ulakbim TR-DİZİN** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

http://cabim.ulakbim.gov.tr/tr-dizin/tr-dizinde-dizinlenen-dergi-listesi/

Dergi Adı:	Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi
Uluslararası dergi adı kısaltması:	Turk Mikrobiyol Cem Derg
ISSN:	0258-2171
e-ISSN:	2458-7516
Yayın süresi	1971'den itibaren süreli yayın
Yayın periyodu:	Yılda dört sayı
Yayın ayları	Mart, Haziran, Eylül, Aralık
İndekslendiği veritabanları:	Ulakbim TR-DİZİN, Türkiye Atıf Dizini

Ana Sayfa | Dergi Hakkında | Yayın Kurulu | Telif Hakkı Devir Formu | Arşiv | Yayın Arama | Yazarlara Bilgi | Etik Politikalar | İletişim

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ DERGİSİ

Yayın Kurulu

Editor / Editor-in-Chief

Çağrı Ergin
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bölüm Editörleri / Section Editors

Sebahat Aksaray; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Ebru Evren; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Bedia Dinç; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

Ramazan Gümral; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özgür Kurt; Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Gürhan Çiftçioğlu; İstanbul Kültür Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

Derya Dirim Erdoğan; Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir

Serap Süzük Yıldız; Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ankara

Nüket Sivri; İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul

Ana Sayfa | Dergi Hakkında | Yayın Kurulu | Telif Hakkı Devir Formu | Arşiv | Yayın Arama | Yazarlara Bilgi | Etik Politikalar | İletişim

Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2022;52(3):158-167
doi:10.54453/TMCD.2022.49389

Araştırma / *Research Article*

Doğu Anadolu Bölgesinde Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlara Neden Olan Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Klonal İlişkileri ve Antibiyotik Direnç Profilleri

Clonal Relationships and Antibiotic Resistance Profiles of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Strains Associated with Healthcare-Related Infections in Eastern Anatolia Region, Turkey

Ayşe Karacalı Tunç*, Togrul Nagiyev, Tülay Kandemir***, Melda Meral Öcal***, Fatih Köksal*****

* Iğdır Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Iğdır, Türkiye
** Çukurova Üniversitesi, Abdi Sütçü Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adana, Türkiye
*** Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Atıf/Cite as: Karacalı Tunç A, Nagiyev T, Kandemir T, Meral Öcal M, Köksal F. Doğu Anadolu bölgesinde sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan karbapenem dirençli *acinetobacter baumannii* suşlarının klonal ilişkileri ve antibiyotik direnç profilleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):158-167.

ÖZ

Amaç: *Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlara neden olan karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii suşlarının hızlı yayılması, tedavide başarısızlıklara yol açmaktadır. Çalışmamızda, Van, Iğdır, Ağrı, Kars ve Ardahan gibi Türkiye'nin doğu illerinde karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii suşları arasındaki genotipik ilişkileri ve salgın riskinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızla Türkiye'nin doğu sınır illerinin enfeksiyon sürveyansına önemli katkı sağlamayı amaçladık.*
Yöntem: *Konvansiyonel kültür yöntemleriyle fenotipik olarak tanımlanmış 84 karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii suşu, $bla_{OXA\text{-}51\text{-}benzeri}$ gen bölgesi de PCR yöntemiyle tespit edilerek doğrulanmış ve antibiyotik duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. İzolatlar arasındaki filogenetik ilişki ApaI-PFGE yöntemi ile yapılmıştır. PFGE bant profilleri, %80 ve üzeri benzerlik oranına dayalı olarak Gel COMPARE-II yazılım sistemi kullanılarak analiz edilmiştir.*
Bulgular: *Karbapenem dirençli 84 Acinetobacter baumannii izolatlarının 22 tanesi sekiz farklı pulsotipte %100 klonal ilişki bulunmuş ve %100 benzer izolatların aynı illerde kendi aralarında pulsotip oluşturduğu gözlemlenmiştir. En fazla benzerliğin Van suşlarına ait olduğu tespit edilmiştir.*
Sonuç: *Karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii klonlarının ilişkisi Türkiye'nin Doğu Anadolu bölgesine de hâkim olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan araştırmalar ile kıyaslandığında, izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik direncinin diğer bölgelere oranla daha düşük insidans da ancak farklı hastanelerde benzer klonların görülmesinin, karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii için düşünülen "belirli dirençli klonlar bütün dünyada hastanelere ve topluma hâkim olacak" korkusunu destekler niteliktedir.*

Anahtar kelimeler: *A. baumannii, karbapenem direnci, klonal ilişki, pulsed-field gel electrophoresis*

ABSTRACT

Objective: *Huge increase of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains associated with healthcare-associated infections is a leading cause of treatment failures. In our study, we aimed to evaluate the genotypic relationships and epidemic risks of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains in eastern provinces of Turkey, such as Van, Iğdır, Ağrı, Kars and Ardahan. We also aim to contribute to the surveillance of these infections in the eastern border provinces of Turkey, with our study.*
Methods: *A total of 84 carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains, which were previously identified according to their phenotypes by conventional culture methods were then confirmed genotypically using $bla_{OXA\text{-}51\text{-}like}$ genes by PCR. Their antibiotic susceptibility profiles were determined by liquid microdilution method. The phylogenetic relationship between the isolates was assessed using the ApaI-PFGE method. The PFGE band profiles were analized by using the Gel COMPARE-II software system based on a similarity rate of 80% and above.*
Results: *Twenty two of 84 carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates showed 100% clonal relationship in eight different pulsotypes. It was observed that 100% similar isolates formed a pulsotype among themselves in the same provinces, where the highest similarity was within the strains from Van province.*
Conclusion: *Association of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clones should be considered as an indication that Turkey dominates the Eastern Anatolia Region as well. When compared to similar studies from different regions of our country, it was observed that antibiotic resistance of isolated Acinetobacter baumannii strains had lower incidence than other regions. However, the finding of similar clones in different hospitals supports the common fear of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains: "certain resistant clones will dominate hospitals and society all over the world".*

Keywords: *A. baumannii, carbapenem resistance, clonal relationship, pulsed-field gel electrophoresis*

Alındığı tarih / Received:
20.03.2022 / 20.March.2022
Kabul tarihi / Accepted:
12.05.2022 / 12.May.2022
Erken çevrimiçi / First Published:
01.09.2022 / 01.September.2022

ORCID Kayıtları

A. Karacalı Tunç 0000-0002-6453-9887
T. Nagiyev 0000-0002-5719-370X
T. Kandemir 0000-0001-9002-699X
M. Meral Öcal 0000-0002-5628-6154
F. Köksal 0000-0003-0790-1525

✉ ayse_karacali@hotmail.com

© 2022 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2022 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii (KDAB)* özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, tedavi başarısızlıklarına bağlı olarak yatış sürelerinde ve tedavi maliyetlerinde artışın yanı sıra yüksek mortalitenin nedeni hâline gelmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) karbapenem dirençli *Escherichia coli* (KREC), karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KRKP) ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (KDAB)'yi dikkatle izlenmesi gereken yeni tehditler grubu içerisine dâhil etmiştir[1]. Irak ve Afganistan savaşlarında, ABD askerleri arasında görülen malign seyreden deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sorumlu tutularak asker hastalığı olarak tanımlanan klinik patojenler olarak tanımlanan *Acinetobacter* enfeksiyonları hakkında kısa süre içerisinde çok sayıda bildirim yapılmıştır[2]. Hastanelerde tanı veya tedavi amaçlı invaziv kullanılan tıbbi ekipmanlar üzerinde oldukça uzun bir süre canlı kalabilmeleri ciddi salgınlar oluşturmalarına yardım etmiştir[3,4]. Dünya genelinde özellikle modern sağlık hizmetlerinin verildiği büyük hastanelerde sık karşılaşılan patojenler hâline gelmiştir[5]. Ayrıca *Acinetobacter baumannii* 1980'li yılların ikinci yarısından itibaren bütün geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli pandrug resistant suşlar (PDR) olarak ilgi görmeye başlamıştır[6]. Oluşan enfeksiyonların salgına dönüşmemesi için hızlı moleküler tiplendirme metotları ve etkin kontrol stratejileri geliştirilmektedir. En önemli strateji sürveyans sitemlerinin oluşturulması ve kontrol programlarının oluşturulmasıdır. Enfeksiyon etkeni *A. baumannii*'lerin direnç profillerinin belirlenmesi ve klonal ilişkinin tespitinde Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) yöntemi önemli yer tutmaktadır. Özellikle Doğu Anadolu bölgesinde bu anlamda ender olarak çalışmaya rastlanmaktadır. Bu veriler kapsamında, Van, Iğdır, Ağrı, Kars ve Ardahan'daki çeşitli sağlık kurumlarından alınan klinik örneklerden izole edilen KDAB suşları arasındaki klonal ilişki ApaI-PFGE yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Beş merkezden topladığımız *A. baumannii'l*erin klonal ilişkilerinin belirlenmesi ülkemiz için iyi bir veri sağlayacağını düşünüyoruz. Bölgedeki KDAB klonal dağılımı için indeks bir çalışma özelliği gösterecek olup, ilk sürveyans çalışmasıdır. KDAB hastane ve toplum kökenli enfeksiyonlarının izlenmesinde ve hâkim klonların ortaya çıkması takip edilerek uygulanan kontrol tedbirlerinin düzenlenmesi ve başarılarının takibinde rol oynayacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.07.2019 tarih ve 20 Karar No.) onaylanmıştır.

Bakteri izolasyonu: Çalışmamıza 2019 Eylül-2020 Ocak tarihleri arasında Türkiye'nin doğu sınır illerinden Van, Kars, Iğdır, Ağrı ve Ardahan devlet hastanelerinden sırasıyla izole edilen 40, 24, 13, beş ve iki suş olmak üzere toplam 84 *A. baumannii* dâhil edilmiştir. Bunlar hastanelerde takip edilen hastalara ait klinik örnekler olup, hepsi çoklu ilaç dirençliydi. Konvansiyonel yöntemlerle tür düzeyinde identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiş olan dirençli Gram negatif bakteri izolatları moleküler incelemelerden önce kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilerek bir gece 37˚C'de 18-24 saat inkübe edilmiş[7] ve ardından üretilen kolonilerin makroskopik, mikroskopik morfolojik özelliklerine, biyokimyasal aktivitelerine göre tür düzeyinde identifikasyon yapılarak doğrulanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Tamamı karbapenem dirençli olan *A. baumannii'*leri doğrulamak amacıyla Kirby Bauer Disk Difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyon değerlerinin belirlenmesi için ise sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterlerine göre uygulanmıştır[8,9].

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: Suşların DNA ekstraksiyonu için saf olarak elde edilen bakteri kolonileri, ependorf tüplere paylaştırılan 1ml Luria Broth (10 g pepton, 5 g maya özütü, 5 g NaCl, 1.000 ml distile su) içerisinde 37°C'de 18 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası ependorf tüpler 5 dk. 13.000 rpm'de santrifujlenmiştir. Üst kısım atılıp altta kalan pellete 300 µl steril su koyularak pipetaj yapılmıştır.

100°C'de 10 dk. kaynatıldıktan sonra 13.000 rpm devirde 10 dk. santrifüjlenmiştir. Üstte kalan sıvıdan 200-250 µl kalıp DNA olarak kullanılmak üzere -20°C'de saklanmıştır. Elde edilen DNA ekstraktlarında $bla_{\text{OXA-51-benzeri}}$ gen bölgesinin varlığı O51-GD2M primerleri, F (5'-GACCGAGTATGTACCTGCTTCGACC-3') ve R (5'-GAGGCTGAACAACCCATCCAGTTAACC-3') kullanılarak PCR ile ortaya çıkarılmıştır. PCR protokolü daha önce tarif edildiği gibi uygulanmıştır[10].

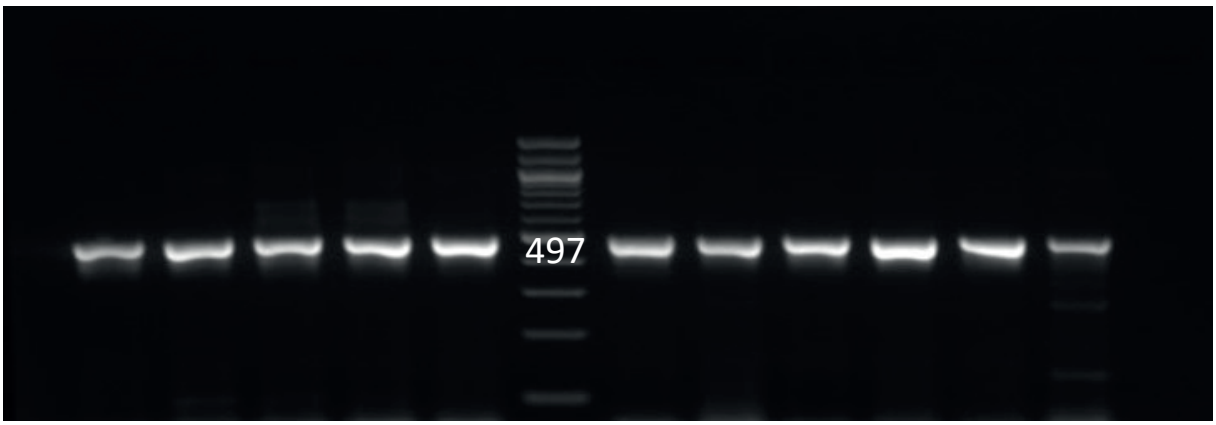
Pulse Field Jel Elektroforezi Yöntemi: Farklı klinik örneklerden izole edilen 84 KDAB suşu arasındaki klonal ilişki ApaI restriksiyon enzimi kullanılarak PFGE yöntemi ile Pulsenet KEPA protokolüne göre araştırılmıştır[11]. Elektroforez işlemleri CHEFF-DR II cihazında (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belçika), başlangıç vuruşu 5 sn., bitiş vuruş süresi 30 sn., akım 6V, sıcaklık 14ºC'de 20 saat şeklinde yapılmış ve GelCompar II yazılım programı ile DNA paternleri değerlendirilmiştir. UPGMA kullanılarak PFGE profillerinin dendogramı oluşturulup, kümeleşme analizi yapılmıştır. Bantlara bağlı "Dice" benzerlik katsayısına göre %80 ve üzeri benzerlik gösteren suşlar arasındaki ilişki belirlenmiştir. Kümeleşme analizleri büyük harflerle (A, B, C…) gösterilmiştir. Çalışmanın devamı %100 ilişkili izolatlar baz alınarak yapılmıştır (Şekil 2)[12].

BULGULAR

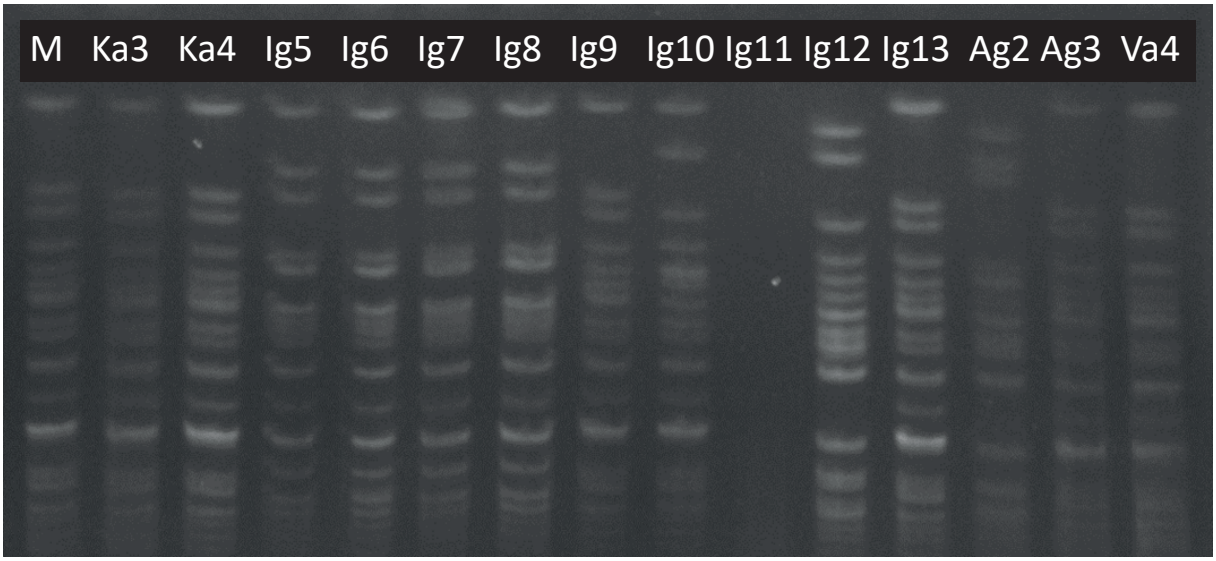
Çalışmaya Doğu Anadolu bölgesindeki beş farklı merkezden alınan karbapenem dirençli 84 *A. baumannii* izolatı dâhil edilmiştir. Van'dan 40, Kars'tan 24, Iğdır'dan 13, Ağrı'dan beş ve Ardahan'dan iki izolat toplanabilmiştir. Elde ettiğimiz izolatlar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmıştır. Tamamının karbapenem direncini doğrulamak için $bla_{\text{OXA-51-benzeri}}$ gen bölgesinin varlığı PCR ile araştırılmıştır ve hepsinde tespit edilmiş ve pozitif bantlar 497 bp büyüklüğünde görülmüştür (Şekil 1).

Çalışmamızdaki $bla_{\text{OXA-51-benzeri}}$ gen bölgesinin varlığı tespit edilen KDAB suşları, CHEF-DR II elektroforez sistemi kullanılarak *ApaI*-PFGE yöntemi ile değerlendirilmiştir. Gel COMPARE-II yazılım sistemi ile %80 ve üzeri benzerliğe sahip bant profillerinin analizi sonucunda 10 tanesinin uniq (tek üyeli) olmak üzere A, B… ve X gibi alfabenin büyük harfleri ile tanımlanan toplam 24 küme içerisinde toplandıkları görülmüştür. Yirmi iki izolatın ise genotipik olarak aynı %100 ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2).

Birbiri ile %100 ilişkili olan 22 izolat kendi içinde sekiz pulsotipte toplanmıştır. Bu suşların iki üyeli dört pulsotipte (A1(Ag3, Va44), A5 (Ka13, Ka14), E4 (Va31, Va39), I1 (Va2, Va4)), 3 üyeli 2 pulsotipte (A12(Ka2, Ka3, Ka4), A17 (Va15, Va16, Va21)), dört üyeli iki pulsotipte (A15 (Ka15, Ka16, Ka22, Ka29), E1 (Ig5, Ig6, Ig7, Ig8)) toplandığı görülmüştür (Şekil 3). Yalnızca A1 pulsotipinde Ağrı ve Van izolatları %100 ilişkili iken diğer pulsotipler aynı ilin izolatlarından oluşmaktadır (Tablo 1). Sınır illerindeki hastalar Van ya da Erzurum sağlık kuruluşlarına sevk edilmektedir. Bu nedenle Ağrı'dan Van'a hasta sevkinden kaynaklı benzer ilişkide olduğu düşünülmektedir.



Şekil1. $bla_{\text{OXA-51-benzeri}}$ gen bölgesinin PCR görüntüsü



Şekil 2. *A. baumannii* suşlarına ait PFGE profilleri

Tablo 1. PFGE profillerine göre %100 benzeyen suşlar

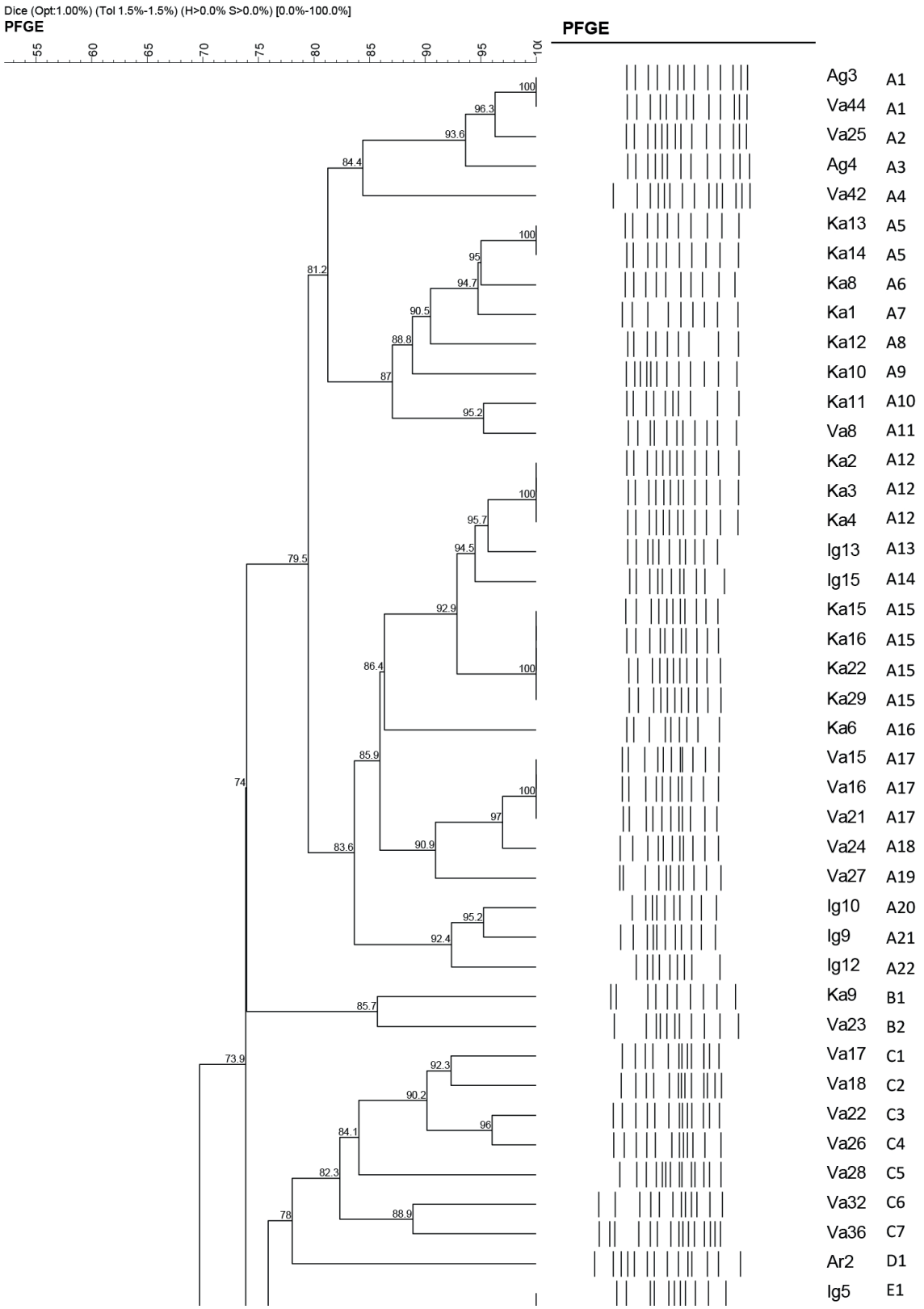
PFGE Küme	Pulsotip	Örnek No	Benzerlik Oranı (%)
A Kümesi	A1	Ag3-Va44	100
	A5	Ka13-Ka14	100
	A12	Ka2-Ka3-Ka4	100
	A15	Ka15-Ka16-Ka22-Ka29	100
	A17	Va15-Va16-Va21	100
E Kümesi	E1	Ig5-Ig6-Ig7-Ig8	100
	E4	Va31-Va39	100
I Kümesi	I1	Va2-Va4	100

Benzerlik ilişkisi %100 olan suşların antibiyotik direnç yüzdeleri; amikasin, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, trimetoprim/sülfametoksazol, seftazidim, piperasilin/tazobaktam için sırasıyla %54.5, %90.9, %77.2, %100, %86.3, %100, %59, %95.4 ve %90.9 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

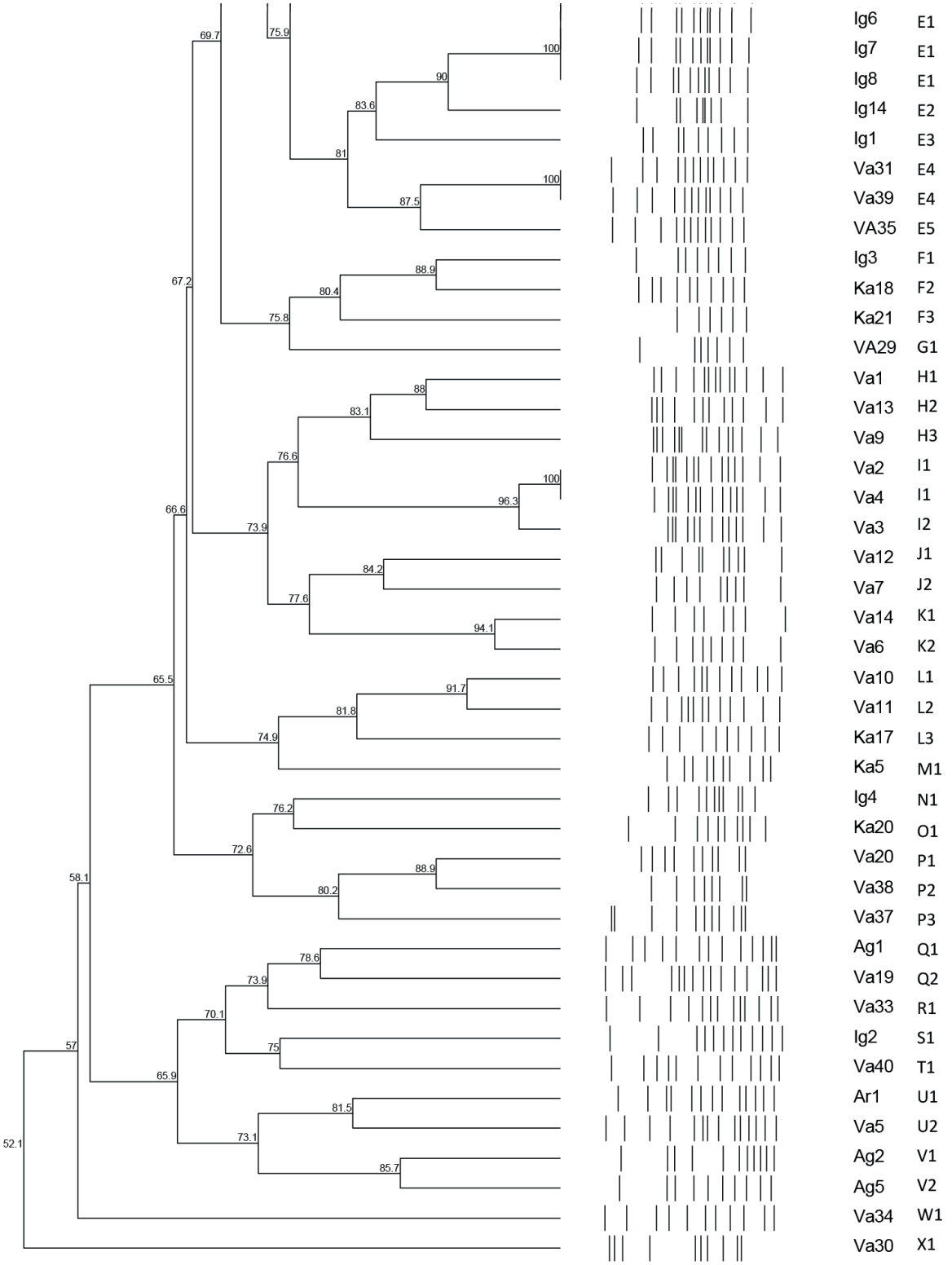
Benzerlik ilişkisi %100 olan 22 suş için kullanılan antibiyotikler içerisinde en düşük direnç 12 (%54.5) izolat ile amikasine karşı belirlenmişken, en yüksek direnç oranları 22 izolatın tamamında imipenem ve meropeneme karşı kaydedilmiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Dünya çapında sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlardan (SHİE) en sık sorumlu olan özellikle nazokomiyal enfeksiyonların başında gelen patojen KDAB türleridir. SHİE etkenleri arasında %37.25 ile ilk sırayı *Enterobacteriaceae* ailesinin almasının yanında, *A. baumannii* tek başına %20 oranına sahiptir. Bilinen tüm direnç mekanizmaları kullanmaları ile çoklu ilaca dirençli olmaları ürkütücü bir hâl almaktadır. Son yıllarda bildirilen ölüm oranlarının %30-76 arasında olmasıyla, küresel ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir[13]. 2000'li yıllarda yapılan çalışmalarda, yoğun bakım ünitelerinde *A. baumannii* oranı %5'lerde iken, yıllar ilerledikçe oran %30'lara artmasıyla direnç oranı da aynı hızda devam etmektedir[14]. Van bölge eğitim araştırma hastanesinde, 2007-2011 yılları arasında yapılan bir araştırmada, direnç oranları perasilin-tazobaktama %96, sefepime %95, siprofloksasine %93, seftazidime %94, gentamisine %90, sefoperazon-sulbaktama %89, meropeneme %72, imipeneme %71, trimetoprim- sulfametoksazole %62, levofloksasine %86, tetrasikline %55, amikasine %64 olarak bildirilmektedir[15]. Çalışmamızın özellikle Van bölgesine ait izolatlarında amikasin %50; gentamisin ve trimethoprim/sülfametoksazole %75, siprofloksasin, levofloksasin ve piperasilin-tazobaktama %87.5, seftazidim, meropeneme ve imipeneme %100 oranında bulunmuştur.



Şekil 3. Doğu Anadolu bölgesi *A. baumannii* izolatlarının PFGE sonucunda elde edilen dendrogramı



Şekil 3. Devamı

Tablo 2. Antibiyotik direnç profilleri

Antibiyotikler	Van Devlet Hastanesi Sayı/%	Kars Devlet Hastanesi Sayı/%	Iğdır Devlet Hastanesi Sayı/%	Ağrı Devlet Hastanesi Sayı/%	Toplam Sayı/%
Amikasin	4/8	6/9	2/4	0/1	12/22
	50	66.6	50	-	54.5
Siprofloksasin	7/8	9/9	3/4	1/1	20/22
	87.5	100	75	100	90.9
Gentamisin	6/8	6/9	4/4	1/1	17/22
	75	66.6	100	100	77.2
İmipenem	8/8	9/9	4/4	1/1	22/22
	100	100	100	100	100
Levofloksasin	7/8	8/9	3/4	1/1	19/22
	87.5	88.8	75	-	86.3
Meropenem	8/8	9/9	4/4	1/1	22/22
	100	100	100	100	100
Trim./ sülfametoksazol	6/8	5/9	2/4	0/1	13/22
	75	55.5	50	-	59
Seftazidim	8/8	8/9	4/4	1/1	21/22
	100	88.8	10	100	95.4
Piperasilin/ Tazobaktam	7/8	5/6	3/4	1/1	20/22
	87.5	83.3	75	100	90.9

Aynı bölgede yapılan başka bir çalışmada, direnç oranları amikasin için %19.2, imipenem için %27, siprofloksasin için %7.7, sefoperazon/sulbaktam için %30.8, tetrasiklin için %84.6, trimethoprim/ sülfametoksazol için %38.5 olarak tespit edilmiş olup, diğer çalışmalara ve çalışmamıza göre direnç oranları daha düşük bulunmuştur[16]. Kars iline ait veriler değerlendirildiğinde, 2015 yılında Gölboyu ve ark.'nın[17] yaptığı bir çalışmada, çoklu ilaca direnç oranı %39 iken, çalışmamıza alınan 24 izolatın tamamı çoklu dirence sahip olduğu görülmüştür.

Çalışma alanımıza en yakın sınır komşumuz olan İran'da yapılan çalışma da SHİE'larda *A. baumannii'yi* %61.97 oranında ve karbapeneme direncini %38.03 olarak bildirmişlerdir[18].

Yapılan uluslararası bir çalışmada, Asya, Doğu Avrupa, Afrika, Orta ve Güney Amerika'da, Batı Avrupa'da, Okyanusya'da, Kuzey Amerika'da, Güney Afrika ve Kanada enfeksiyon oranları ve antimikrobiyal direnç profilleri arasında önemli farklılıklar belirtmişlerdir. *A. baumannii* enfeksiyon prevalansı coğrafi lokalizasyona ve hastanın sosyoekonomik durumuna göre değişmektedir[19].

Farklı moleküler yöntemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarında $bla_{OXA\text{-}51\text{-}benzeri}$ geni her yöntemde tespit edilmiştir. Bundan yola çıkarak PCR yöntemi ile $bla_{OXA\text{-}51\text{-}benzeri}$ genini doğrulama adına kullanılmıştır ve bu gen bölgesi tüm izolatlarımız da belirlenmiştir[20]. Karbapenem direncinin moleküler epidemiyolojisinin çalışıldığı bir araştırma sonucunda, 122 *A. baumannii*'nin $bla_{OXA\text{-}51\text{-}benzeri}$ gen bölgesine sahip olduğu gösterilmiştir[21]. Karşılaştırma yapabileceğimiz en yakın bölge olan Erzurum ait bir çalışmada, gerek karbapenem direnci gerekse $bla_{OXA\text{-}51\text{-}benzeri}$ gen bölgesinin varlığı birebir aynı düşünülebilmektedir[22].

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında *A. baumannii* suşlarının yerel epidemiyolojik potansiyellerinin belirlenmesi klonal salgınların kontrolü için son derece önemlidir. Suşların kolonize olabilmeleri, toplum ve hastanelerdeki oranları, antibiyotiklere direnci *A. baumannii* suşlarının nazokomiyal salgın yapma potansiyellerinin yüksek olmasının yanı sıra ortak bir klondan köken alırlar[23]. Direnç gelişiminin önlenmesi, salgınların engellenmesi, yayılma yollarının belirlenmesi ve bölgesel sürveyans için moleküler yöntemlerin önemi büyüktür. Moleküler tiplendirme yöntemlerinden yinelenebilirliği ve ayırım gücü yüksek olan PFGE yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir[24]. Çalışmamızın PFGE analizi sonucunda aynı hastanelere ait suşların aynı kümelerde yer alıp kendi içlerinde aynı klonu taşıdıkları tespit edilmiştir.

Ceylan ve ark.'nın[25] yaptığı bir çalışmada, PFGE tiplendirilmesi sonucunda 69 *A. baumannii* suşunun 62 (%89.9)'sinin küme içinde olduğu, bu suşların 16 küme içinde yer aldığını, kümeleşme suş aralığının 2-9 arasında olduğunu bildirilmiştir. Aynı zamanda *Acinetobacter* suşlarının yaklaşık 10 tanesinden dokuzunun klonal yönden ilişkili olduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki aynı bölgeye ait 38 izolatın 12 tanesinin 5 küme içerisinde aynı klona sahip olduğunu ve 24 izolatın ise yüksek oranda klonal ilişkili olduğunu belirlenmiştir. Toplam 84 izolatımız içinden 24 *A. baumannii* izolatımız %100 benzerlik oranına sahipken, bunların 12 tanesinin Van iline ait olduğu görülmüştür. Zaman içinde çoklu ilaç dirençli *A. baumannii'*nin artarak izole edilmesi ve benzer genotipte suşların bulunması bölgesel olarak endemik bir enfeksiyon hâlini göstermektedir. Hastalar arasında da çapraz bulaşın çok yüksek olduğunu göstermektedir.

İçinde Erzurum'un da bulunduğu çok merkezli bir çalışmada, 172 izolata ait PFGE tiplemesinin 88 pulsotipte toplandığı bildirilmiştir. Yüz elli yedi suşun 14 farklı pulsotipte kümelendiği gösterilmiştir[22]. Karbapenem dirençli 79 *A. baumannii* ile yapılan bir çalışma da PFGE tiplendirmesinin 10 farklı gruba ayrıldığı ve özellikle iki grupta yoğunlaştığı bildirilmiştir[26].

Çalışmamızı oluşturan beş farklı merkezden izole edilen 84 suştan 24 tanesinin sekiz farklı kümede %100 ilişkili yani genotipik olarak aynı olduğu tespit edilmiştir. Bu suşlardan 12 tanesi Van iline ait beş farklı kümede, Kars iline ait altı tanesi iki küme içinde, Iğdır iline ait dört tanesi tek bir küme içerisinde yer almaktadır. Ağrı ve Ardahan'dan izole ettiğimiz suşlar arasında klonal ilişki görülmemiştir. Bölgesel olarak daha önce beş merkezli çalışmanın yapılmamış olması elimizdeki verileri kıyaslama açısından bizi kısıtlamaktadır. Van ve Kars illeri için epidemiyolojik verilerle karşılaştırdığımızda hasta sayısının fazla olduğu illerde daha yoğun bir bulaşın söz konusu olduğu görülmüştür.

Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan araştırmalar ile kıyaslandığında, hem izole edilen *A. baumannii* suşlarının hem de antibiyotik direncinin diğer bölgelere oranla daha düşük insidans da ancak farklı hastanelerde benzer klonların görülmesinin, KDAB için düşünülen "belirli dirençli klonlar bütün dünyada hastanelere ve topluma hâkim olacak" korkusunu destekler niteliktedir. Periyodik olarak yinelenecek moleküler sürveyans çalışmaları bu mikroorganizma klonlarının yayılımının önlenmesi ve kontrolü açısından yaşamsal önem taşımakta olup, kesinlikle cesaretlendirilmeli ve desteklenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.07.2019 tarih ve 20 Karar No.) onaylanmıştır.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: This study was conducted with the approval of Çukurova University, Non-invazive Research Ethics Committee (07.05.2019; 20).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu. 2017. [https://www.researchgate.net/publication/326346836_ULUSAL_SAGLIK_HIZMETI_ILISKILI_ENFEKSIYONLAR_SURVEYANS_AGI_OZET_RAPORU_2017] (Erişim Tarihi: 10 Şubat 2022).
2. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538-82. https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07
3. Akyüz S, Parlak M, Güdücüoğlu H. Yoğun bakım hastalarından izole edilen çoklu antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında seftolozan-tazobaktamın çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile in-vitro etkinliğinin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2020;54(1):154-62. https://doi.org/10.5578/mb.68981
4. Gülbudak H, Aslan G, Tezcan S, ve ark. Hastane enfeksiyonu etkeni olan *Acinetobacter baumannii* izolatları arasındaki klonal ilişkinin Rep-PCR ile araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2014;48(2):316-24. https://doi.org/10.5578/mb.7225
5. Kireçci E, Kireçci M, Aksu M. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* türlerinin antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2014;44(2):65-9. https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.065
6. Almasaudi SB. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology and resistance features. Saudi J Biol Sci. 2018;25(2):586-96. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.009
7. Lal B, Vijayakumar S, Anandan S, Veeraraghavan B. Specimen collection, processing, culture, and biochemical identification of *Acinetobacter* spp. Methods Mol Biol. 2019;1946:1-15. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_1
8. EUCAST. European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing. Disk diffusion method for antimicrobial susceptibility testing. EUCAST Documents Ver. 2021. [https://www.eucast.org] (Erişim tarihi: Ocak 2021).
9. Guven Gokmen T, Nagiyev T, Meral M, Onlen C, Heydari F, Koksal F. NDM-1 and rmtC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkey. Jundishapur J Microbiol. 2016;9(10):e33990. https://doi.org/10.5812/jjm.33990
10. Akış F. İnvaziv enfeksiyonlardan izole edilen çoklu ilaç dirençli asinetobakter suşlarında, direncin moleküler karakterizasyonu, suşlar arası klonal ilişkinin PFGE (Pulse Field Gel Elektrophoresis) ve MLST (Multi Locus Sequencing Typing) ile karşılaştırılması [Uzmanlık tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2019.
11. Durmaz R, Otlu B, Köksal F, et al. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli* and *Klebsiella S*pp. Jpn J Infect Dis. 2009;62(5):372-7.
12. Vijayakumar S, Veeraraghavan B, Pragasam A. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance. Methods Mol Biol. 2019;1946:17-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_2
13. Ezadi F, Jamali A, Heidari A, Javid N, Ardebili A. Heteroresistance to colistin in oxacillinase-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Gorgan, Northern Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2020;21:380-385. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.010
14. ECDC. European centre for disease prevention and control. Surveillance of antimicrobial resistance in europe. Surveillance Report. 2018;51-55. [https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018] (Erişim Tarihi: Şubat 2022).
15. Rağbetli C, Güdücüoğlu H, Parlak M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çok ilaca dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* izolatlarında karbapenem direncinin araştırılması. J Contemp Med. 2019;9(3):275-9. https://doi.org/10.16899/jcm.609560
16. Şafak B, Kılınç O, Tunç N. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi (2010-2016). Flora. 2016;21(2):77-81.
17. Gölboyu B, Dülgeroğlu O, Baysal P, Murat K. Yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli A*cinetobacter baumannii* enfeksiyonu gelişiminde predispozan faktörler. Tepecik Egit ve Arast Hast Derg. 2015;25(3):157-64. https://doi.org/10.5222/terh.2015.157
18. Bardbari AM, Mohajeri P, Arabestani MR, et al. Molecular typing of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from clinical and environmental specimens in three Iranian hospitals by pulsed field gel electrophoresis. BMC Microbiol. 2020;20(1):101. https://doi.org/10.1186/s12866-020-01792-w

19. Atay GU. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* klinik izolatlarının moleküler epidemiyolojisinin araştırılmasında farklı yöntemlerin karşılaştırılması [Doktora Tezi]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, 2019.
20. Gözalan A, Ünaldı Ö, Kırca F, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının moleküler yöntemlerle karakterizasyonu. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77(1):15-24. https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.53323
21. Telli M, Eyigör M, Korkmazgil B, Aydın N, Atalay MA. Klinik *Acinetobacter spp.* izolatlarında karbapenem direnci. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2017;47(4):190-6. https://doi.org/10.5222/TMCD.2017.190
22. Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Köseoğlu Eser Ö. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2019;18(1):19. https://doi.org/10.1186/s12941-019-0319-8
23. Altınok Ö, Boral B, Ergin A, Eser ÖK. Çok ilaca dirençli invaziv *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyofilm ve biyofilm ilişkili virülans genlerinin varlığı. Mikrobiyol Bul. 2020;54(1):40-9. https://doi.org/10.5578/mb.20204
24. Gökmen TG, Akçimen B, Kayar B, Marzi M, Köksal F. The outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 and OXA-51 type carbapenemases in a state hospital. J Exp Clin Med. 2016;33(3):157-61. https://doi.org/10.5835/jecm.omu.33.03.006
25. Ceylan MR, Karahocagil MK, Karagöz A, Çıkman A, Durmaz R. Çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının pulsed-field gel elektroforezis ile klonal ilişkisinin araştırılması. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;17(2):297-305. https://doi.org/10.35440/hutfd.757137
26. Ulusoy Al M, Mumcuoğlu İ, Aksu N, ve ark. İmipenem dirençli *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2011;41(1):29-36.