

## NOZOKOMİYAL *ACINETOBACTER BAUMANNII* KÖKENLERİNDE 1994'DEN 2000'E YILLIK ANTİBİYOTİK DİRENÇ DEĞİŞİMİ\*

Müşerref TATMAN-OTKUN<sup>1</sup>, Şaban GÜRCAN<sup>2</sup>, Burçin ÖZER<sup>3</sup>, Mevlüt TÜRE<sup>4</sup>

### ÖZET

*Acinetobacter baumannii* özellikle yoğun bakım birimlerinde rastlanan ve antibiyotik direnci nedeniyle ciddi sorunlar oluşturan bir türdür. Bu çalışmada hastane infeksiyonu etkeni *A.baumannii* kökenlerinin antibiyotik direnç oranları ve yıllara göre bu dirençteki değişim incelenmiştir. Çalışmaya Ekim 1994-Haziran 2000 döneminde izole edilen 150 köken alınmıştır. Tür düzeyinde tanımlama standart yöntemler ve API 20NE ile yapılmış, antibiyotik duyarlılıkları agar dilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Denenen antibiyotikler içinde imipenem ve -bir köken hariç- netilmisine direnç yok iken, seftazidime % 71, tikarsilin-klavulanik aside % 68, ampisilin-sulbaktama % 63, sefepime % 62, amikasin % 45, siprofloksasine % 36, tobramisine % 23 oranında direnç saptanmıştır. Sefepim, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine Fakültemizde Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nin oluşturulduğu 1996 yılından itibaren artan bir direnç gözlenmiş: 1996 öncesi - 1996 sonrası ortalama direnç oranları sefepime % 30 - % 73, seftazidime % 38 - % 81 ampisilin-sulbaktama % 35 - % 73, amikasin % 8 - % 57, siprofloksasine % 5 - % 46 olarak bulunmuştur. Tikarsilin-klavulanik asit ve tobramisinde yıllar içinde anlamlı direnç değişikliği bulunmamıştır. *A.baumannii* infeksiyonlarında ampirik tedavi seçeneklerindeki azalma hastanemizde ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Sorunun çözümü için infeksiyon kontrol önlemleri ile antibiyotik politikalarının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, hastane infeksiyonu, antimikrobiyal direnç

### SUMMARY

*Annual changes in antibiotic resistance of nosocomial Acinetobacter baumannii isolates between 1994-2000.*

*Acinetobacter baumannii* is especially encountered bacterial species in intensive care units and causes serious problems because of its antimicrobial resistance. In this study annual changes in antimicrobial resistance rates of *A.baumannii* were investigated. A total of 150 strains isolated between October 1994 and June 2000 were included in the study. The strains were identified using standard techniques and API 20NE; their antimicrobial susceptibilities were studied by agar dilution method. No strains have resistance to imipenem and, except one strain, to netilmicin while their resistance rates to ceftazidime, ticarcillin-clavulanic acid, ampicillin- sulbactam, cefepime, amikacin, ciprofloxacin and tobramycin were 71 %, 68 %, 63 %, 62 %, 45 %, 36 % and 23 %, respectively.

The resistance to cefepime, ceftazidime, ampicillin-sulbactam, amikacin and ciprofloxacin increased after 1996 when the central intensive care unit was established. The mean of resistance rates for these antibiotics before and after 1996 were 30 %-73 %, 38 %- 81 %, 35 %-73 %, 8 % - 57 %, 5 % - 46 %, respectively. The resistance to ticarcillin-clavulanic acid and tobramycin did not significantly change in years. Alternatives of empirical treatment in *A.baumannii* infections decreased resulting serious problems at our hospital. Both of infection control and antimicrobial treatment policies should be reconsidered to solve the problem.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, hospital-acquired infection, antimicrobial resistance

### GİRİŞ

*Acinetobacter* cinsi 1.0-1.5x1.5-2.5 µm boyutlarında, zo-

fermentatif, Gram negatif kokobasillerdir. Bu bakteriler in-

\* XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (30 Eylül- 5 Ekim 2002, Antalya).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 1- Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 3- Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 4- Biyoistatistik Anabilim Dalı, Edirne.



bağlı olarak en sık yoğun bakım birimlerinde infeksiyonlara neden olmakta, alt solunum yolu ve üriner sistem infeksiyonları salgınlarına yol açmaktadır. Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nin verilerine göre bu hastanede *Acinetobacter* türleri hastane infeksiyonlarından etken olarak izole edilen bakterilerin 1995-2000 döneminde % 8-17'sini oluşturmakta ve Gram negatif bakteriler içinde 2. ya da 3. sırada yer almaktadır. Hastane infeksiyonu salgınlarında en sık izole edi-

len ve antibiyotiklere en dirençli tür *A.baumannii*'dir (15, 16). *A.baumannii*'de antibiyotiklere direnç oranı her geçen yıl daha da artmaktadır. Çok ilaca dirençli *A.baumannii* ile oluşan infeksiyonların tedavilerinin düzenlenmesinde ilaç seçimi ciddi sorun oluşturmaktadır (2, 7, 14). Bu çalışmada hastane infeksiyonlarından izole edilen *A.baumannii* kökenlerinin antibiyotik direnç oranları ve yıllara göre bu direnç değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 1994 – Haziran 2000 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesinde hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen 150 *A.baumannii* kökeni alınmıştır. Hastane infeksiyonu tanısı Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin kriterlerine göre Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitesi'nce konulmuştur (5).

Bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması standart yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Hareketsiz, hemoliz oluşturmayan, glikoz oksidasyonu pozitif, katalaz pozitif ve 37, 41 ve 44°C'de üreyen Gram negatif kokobasiller *A.baumannii* olarak değerlendirilmiş, tanı ayrıca API 20NE (bioMérieux, Fransa) ile doğrulanmıştır. Bakteriler çalışma anına kadar -70°C'de saklanmıştır.

Antibiyotik duyarlılıkları National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine göre agar difüzyon yöntemiyle Mueller-Hinton agar (Oxoid, İngiltere)'da araştırılmıştır (9). Mueller-Hinton agar plaklarına ekim "rep-

lica plater" (Sigma R-2383, ABD) ile yapılmıştır. Etken maddeler aşağıdaki firmalardan aktif madde şeklinde temin edilmiştir: İmipenem, Merck Sharp and Dohme; sefepim, Bristol-Myers Squibb; seftazidim, Glaxo-Wellcome; amikasin ve ampisilin-sulbaktam, Fako/Abfar; tikarsilin lityum klavulanat, Glaxo Smith Kline; tobramisin ve netilmisin, Eczacıbaşı ve siprofloksasin, Bayer. Antibiyotik duyarlılık testleri iki ayrı dönemde çalışılmıştır. Birinci dönemde 1996 yılı sonuna kadar izole edilen bakteriler, Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nin etkin çalıştığı ikinci dönemde diğerleri çalışılmıştır. Birinci dönemde tikarsilin-klavulanik asit ve tobramisin etken maddeleri temin edilemediğinden bu dönemdeki bakterilerin bu iki antibiyotiğe duyarlılık testleri yapılamamıştır.

Kalite kontrol kökenleri olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde ki kare testi kullanılmıştır.

## BULGULAR

Ekim 1994 – Haziran 2000 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde hastane infeksiyonu etkeni olarak 150 *A.baumannii* kökeni izole edilmiştir. Örneklere göre kökenler incelendiğinde en sık izolasyon yerleri yara, alt solunum yolu, kan ve idrar idi. En çok izole edildiği servisler ise Ortopedi, Merkezi Yoğun Bakım Birimi ve Beyin Cerrahisi idi.

Denenen antibiyotikler içinde imipenem ve -bir köken hariç- netilmisine direnç yok iken seftazidime % 71, ampisilin-sulbaktama % 63, sefepime % 62, amikasına % 45, siprofloksasine % 36 oranında direnç saptanmıştır. 1997'den itibaren izole edilen 94 kökende çalışılan tikarsilin-klavulanik aside % 68 ve tobramisine % 23 oranında direnç bulunmuştur (Tablo 1).

Yıllara göre direnç değişimi incelendiğinde sefepim, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasinde 1996 yılından itibaren artan bir direnç gözlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 1; Şekil). 1996 öncesi-1996 ve sonrası ortalama direnç oranları sefepime % 30 - 73, seftazidime % 38 - % 81, ampisilin-sulbaktama % 35 - % 73, amikasına % 8 - % 57, siprofloksasine % 5 - % 46 olarak bulunmuştur. 1997 yılından sonra izole edilen kökenlerde denenen tikarsilin-klavulanik asit ve tobramisinde yıllar içinde direnç değişimi olmamıştır ( $p>0.05$ ).

vulanik asit ve tobramisinde yıllar içinde direnç değişimi olmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışma sonucunda saptanan minimal inhibitör konsantrasyon aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, orta duyarlılık ve dirençlilik oranlarının yıllara göre değişimi tablo 1'de gösterilmiştir.

Sefepim, seftazidim, ampisilin-sulbaktamda tüm yıllarda MİK<sub>90</sub> değerlerinin direnç sınırları içinde bulunmasına rağmen, 1996 yılından itibaren sefepimde sekiz kat, seftazidimde 16 kat, ampisilin-sulbaktamda iki ila dört kat artış bulunmuştur.

Amikasinde 1995, siprofloksasinde 1996 yılında MİK<sub>90</sub> değerlerinin direnç sınırını aştığı ve sonraki yıllarda artmaya devam ettiği, amikasinde 64 kat, siprofloksasinde 128 kat artış olduğu saptanmıştır.

Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nde izole edilen kökenlerin direnç oranları sefepim ve amikasin için diğer kliniklerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 2). Seftazidim, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, tobramisin ve siprofloksasindeki direnç artışı ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



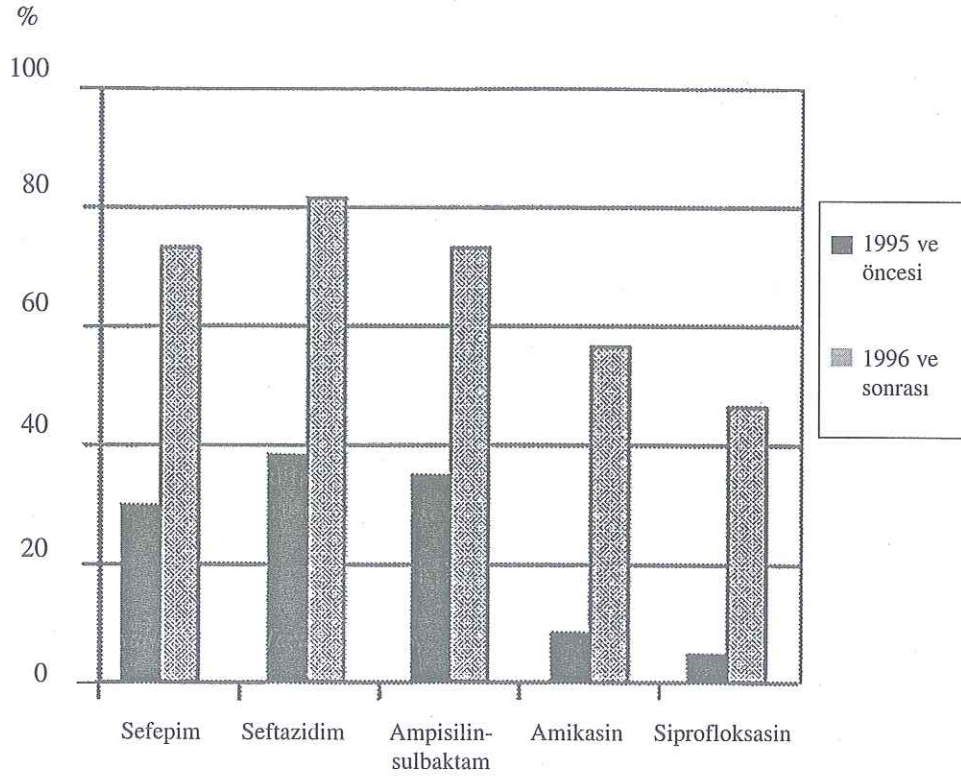
Tablo 1. Yıllara göre antibiyotiklerin MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerleri (µg/ml), orta duyarlı ve dirençli oranları.

Antibiyotikler		1994 n:10	1995 n:27	1996 n:19	1997 n:36	1998 n:24	1999 n:27	2000 n:7	Toplam*
İmipenem	Aralıklar	0.063-0.5	0.063-1	0.063-1	0.25-4	0.063-8	0.063-2	0.063-0.5	0.063-8
	MİK <sub>50</sub>	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.5
	MİK <sub>90</sub>	0.5	0.5	1	1	4	0.5	0.5	1
	% I**	0	0	0	0	4	0	0	1
	% R***	0	0	0	0	0	0	0	0
Sefepim	Aralıklar	4-32	1-32	4-256	4-256	4-256	8-256	16-256	1-256
	MİK <sub>50</sub>	16	8	32	32	32	64	128	32
	MİK <sub>90</sub>	32	32	256	256	256	256	256	256
	% I**	11	7	32	11	29	7	29	17
	% R**	30	30	58	86	58	78	71	62
Seftazidim	Aralıklar	4-32	2-256	4-512	4-512	8-512	4-512	32-512	2-512
	MİK <sub>50</sub>	16	16	64	32	32	64	128	32
	MİK <sub>90</sub>	32	64	512	512	512	512	512	512
	% I**	10	41	21	3	17	15	-	17
	% R***	50	33	68	94	75	74	100	71
Ampisilin- sulbaktam	Aralıklar	4-64	2-64	2-256	4-256	4-256	2-256	32-128	2-256
	MİK <sub>50</sub>	16	8	32	64	128	128	128	64
	MİK <sub>90</sub>	64	64	128	128	256	128	128	128
	% I**	10	-	-	-	4	-	-	1
	% R***	50	30	58	80	62	74	100	63
Tikarsilin- klavulanik asit	Aralıklar				8-512	4-512	8-512	16-512	4-512
	MİK <sub>50</sub>				512	512	512	64	512
	MİK <sub>90</sub>				512	512	512	512	512
	% I**				14	21	15	43	18
	% R***				83	62	59	43	68
Amikasin	Aralıklar	0.25-4	0.5-128	0.5-256	0.25-256	0.5-128	0.5-128	2-256	0.25-256
	MİK <sub>50</sub>	2	2	4	64	8	32	64	2
	MİK <sub>90</sub>	4	32	256	256	128	128	256	64
	% I**	-	-	-	-	-	-	-	-
	% R***	0	11	47	67	42	59	71	45
Tobramisin	Aralıklar				0.25-128	0.25-128	0.25-128	0.25-32	0.25-128
	MİK <sub>50</sub>				1	1	0.5	1	1
	MİK <sub>90</sub>				64	64	64	32	64
	% I**				-	-	-	-	-
	% R***				22	27	22	14	23
Netilmisin	Aralıklar	0.5-16	0.5-8	0.063-8	0.063-8	0.063-16	0.25-32	0.5-16	0.063-32
	MİK <sub>50</sub>	8	4	2	4	4	4	2	4
	MİK <sub>90</sub>	8	8	4	4	8	8	16	8
	% I**	10	-	-	-	8	-	14	3
	% R***	0	0	0	0	0	4	0	1
Siprofloksasin	Aralıklar	0.5-8	0.25-4	0.25-128	0.25-64	0.125-256	0.125-512	0.5-256	0.125-512
	MİK <sub>50</sub>	1	0.5	1	1	1	128	1	1
	MİK <sub>90</sub>	2	1	8	16	128	256	256	256
	% I**	10	-	11	-	4	7	-	4
	% R***	10	4	37	42	46	59	43	36

\* Tikarsilin-klavulanik asit ve tobramisin için verilen değerler 94 köken, diğerleri 150 köken içindir.

\*\*Orta duyarlı, \*\*\*Dirençli.

Ampisilin-sulbaktamda sulbaktam konsantrasyonu tabloda verilen ampisilin konsantrasyonunun yarısı kadar, tikarsilin-klavulanik asitte klavulanik asit bütün tikarsilin konsantrasyonlarında sabit 2 µg/ml'dir.



Şekil. 1996 öncesi ile 1996 ve sonrası antibiyotik direnç oranlarındaki değişim.

Tablo 2. Kliniklere göre kökenlerin direnç oranları [n(%)]\*.

	Merkezi Yoğun Bakım (n:27)	Diğer klinikler (n:123)	p
Sefepim	23 (85)	70 (57)	<0.01
Seftazidin	23 (85)	83 (67)	>0.05
Ampisilin-sulbaktam	21 (78)	74 (60)	>0.05
Tikarsilin-klavulanik asit	15 (83)	49 (64)	>0.05
Amikasin	21 (78)	46 (37)	<0.01
Tobramisin	4 (22)	18 (24)	>0.05
Siprofloksasin	10 (37)	44 (36)	>0.05

\*Tikarsilin-klavulanik asit ve tobramisin için verilen değerler 94 köken, diğerleri 150 köken içindir.

## TARTIŞMA

*Acinetobacter* cinsi hastane kökenli patojenler içinde gittikçe önem kazanmaktadır. Özellikle *A.baumannii* pek çok antimikrobiyal ilaca karşı dirençli olmasıyla tedavi seçiminde zorluklara yol açmaktadır ve yoğun bakım birimindeki hastalarda mortalitenin % 19-25'inden sorumludur (2, 7, 13,

14). *A.baumannii* tüm dünyada olduğu gibi (13,14) hastanemizde de en sık yoğun bakım ve cerrahi birimlerinde yara, alt solunum yolları ve idrar yolları infeksiyonlarından izole edilmektedir.



*Acinetobacter* türleri ile oluşan infeksiyonlar 1975'den önceki yıllarda tedavi açısından büyük bir sorun oluşturmamakta ve gentamisin, ampisilin, karbenisilin ve nalidiksik asit ile kolaylıkla tedavi edilebilmekte idi (13). Ancak bu cinsten dış membran geçirgenliğindeki azalma, beta-laktamaz enzimleri, aminoglikozitleri modifiye edici enzimler ve aktif olarak antibiyotiklerin dışarı atılım mekanizmaları yoluyla pek çok ilaca karşı direnç geliştirmektedir (2, 7, 13, 14, 16). Bu direnç geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması sonucunda gelişen seçici baskı nedeniyle yıllar geçtikçe daha da artmaktadır (6, 13, 14).

Lai ve ark. (8) *A.baumannii* ile oluşan infeksiyonlarda ilk seçenek olarak gentamisin, amikasin ve seftazidimin, son çare olarak da imipenemin kullanılmasını önermektedirler. Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi verilerine göre (11) izole edilen *A.baumannii* kökenlerinde gentamisine % 73 direnç, bu çalışmada da amikasine % 45, seftazidime % 71 direnç bulunduğundan bu üç ilaç hastanemizde ampirik tedavide ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir. Bunların yerine aminoglikozitlerden netilmisin ve tobramisin tercih edilebilir.

*A.baumannii* infeksiyonlarında ilk seçenek ilaçlardan biri de ampisilin-sulbaktamdır. Ampisilinin etkisine ilaveten bileşimde bulunan sulbaktam da *A.baumannii*'ye tek başına etkilidir (12). Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen kökenlerde ampisilin-sulbaktama direnç yüksek olduğundan ampirik tedavide ilk seçenek olarak kullanılması mümkün görülmemektedir.

Son yıllardaki yayınlarda tikarsilin-klavulanik aside düşük oranlarda direnç bildirilmesine karşın (1,4), bu çalışmada tikarsilin-klavulanik aside direnç oldukça yüksek bulunmuştur (% 68). Sefepime de % 62'lik dirençten dolayı hastanemizde *A.baumannii* infeksiyonlarında tikarsilin-klavulanik asit ve sefepimin de kullanımı uygun değildir.

Siprofloksasine direnç oranı % 36 tespit edildiğinden ancak antibiyogram ile duyarlılık saptandıktan sonra tedavi kullanılmalıdır.

Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Merkezi Yoğun Bakım Birimi Eylül 1995 yılında açılmıştır. Yıllara göre direnç değişimine bakıldığında 1996 ve sonrasında saptanan sefepim, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, amikasin ve siprofloksasine direnç artışının nedeninin Eylül 1995'de Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nin hasta kabulüne başlaması olabileceği düşünülmüştür. Diğer kliniklerle kıyaslandığında sefepim ve amikasine Merkezi Yoğun

Bakım Birimi'nde direncin oldukça yüksek olduğu, seftazidim, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, tobramisin ve siprofloksasine fark olmadığı görülmüştür.

Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nde mikroorganizmaların kolonizasyonu, bu birimde yatan hastaların alta yatan sorunlarının çokluğu ve yine bu birimde uygulanmak zorunda kalınan invazif girişimler sonucunda kolaylıkla infeksiyona dönüşebilmektedir. Yine uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik politikası nedeniyle kolonize kökenlerin gittikçe daha dirençli olanları seçilmekte ve kolonizasyon/infeksiyonlar gittikçe daha dirençli kökenlerce gelişmektedir. Diğer kliniklerde bu sorunların yoğunluğu daha az olup direncin kökeninin Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nden kaynaklanıyor olması daha olasıdır. Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nden kliniklere aktarılabilecek kadar düzelen hastalar bu nakil sırasında beraberlerinde bu dirençli kökenleri de taşıyarak muhtemelen direncin hastane içinde yayılmasına sebep olmaktadır. Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkezi Yoğun Bakım Birimi daha önceki yıllarda bir metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* klonunun tüm hastaneye yayılmasında odak olmuştur (10).

Trakya Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde *A.baumannii* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde 1996 yılı öncesinde seçenekler daha çok sayıda iken 1996 ve sonrasında sadece imipenem ve netilmisin güvenilir durumda kalmıştır. Ancak Ruiz ve ark. (14)'nın belirttiği gibi imipenem kullanımındaki artma kısa sürede yüksek oranlarda direnç gelişimine yol açabilmektedir. Bu nedenle Merkezi Yoğun Bakım Birimi'nde yapılacak sürveyans çalışmaları sonucunda duyarlı bir başka antibiyotik olduğu sürece ampirik imipenem kullanımını kısıtlamak yararlı olacaktır.

Yoğun bakım birimlerinde salgınları zamanında fark edebilmek için sürveyans çalışmaları yapılmalı, hastalardan ve çevreden tarama kültürleri alınmalıdır. Ek olarak yoğun bakım çalışanlarına hastane infeksiyonu kontrol önlemleriyle ilgili eğitim verilmelidir. Dirençli *A.baumannii* infeksiyonları ile mücadelede yoğun bakım birimlerinden kliniklere nakledilen hastaların belli bir süre izolasyonunun yanı sıra uygun endikasyonla, uygun sürede, antibiyogram sonucuna göre antibiyotik kullanımının yararı olacağı düşünülmektedir (3).

Her hastanede etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları farklı olabileceği için her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikalarını bir an önce oluşturması gerekliliği bu çalışma ile bir kez daha ortaya konmuştur.

## KAYNAKLAR

- 1- Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 16: 1 (2002).
- 2- Bergogne-Bérézin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features, *Clin Microbiol Rev* 9:148 (1996).



- 3- French GL, Philips I: Nosocomial infections and antimicrobial resistance, "Mayhall CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control*" kitabında s. 980, Williams and Wilkins, Baltimore (1996).
- 4- Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoel J: Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999), *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 2): S104 (2001).
- 5- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, *Am J Infect Control* 16: 128 (1988).
- 6- Gdcođlu H, Berktař M, Bozkurt H, Kurtođlu MG, Glmez S: *Acinetobacter baumannii* suşlarında 1997-2000 yıllarında gzlenen antibiyotik direnci, *ANKEM Derg* 16: 36 (2002).
- 7- Gr D: Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu, *Hastane İnfeksiyon Derg* 3: 33 (1999).
- 8- Lai SW, Ng KC, Yu WL, Liu CS, Lai MM, Lin CC: *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: clinical features and antimicrobial susceptibilities of isolates, *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 15: 406 (1999).
- 9- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 4th ed., NCCLS Document M7-A4, Wayne, Pa (1997).
- 10- Otkun M, Akata F, Kocagz S et al: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un kantitatif antibiyogram ve "Arbitrarily Primed" PCR (AP-PCR) tipleme yntemleriyle epidemiyolojik srveyansı, *Hastane İnfeksiyon Derg* 1: 106 (1997).
- 11- Otkun M, Akata F, Teker F et al: Trakya niversitesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları: 1995 yılı sonuçları, *İnfeksiyon Derg* 11: 23 (1997).
- 12- Retsema JA, English AR, Girard A et al: Sulbactam/ampicillin: In vitro spectrum, potency, and activity in models of acute infection, *Rev Infect Dis* 8: 528 (1986).
- 13- Rubinstein E, Levy I: *Acinetobacter* spp. and other non-fermentative pathogens causing nosocomial bacteremias, *Clin Microbiol Infect* 5 (Suppl 2):S29 (1999).
- 14- Ruiz J, Nñez ML, Prez J, Simarro E, Martnez-Campos L, Gmez J: Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 292 (1999).
- 15- Schreckenberger PC, Von Graevenitz A: *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella*, *Methilobacterium*, and other nonfermentative Gram negative rods, "Murray PR, Baron JE, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 7. baskı" kitabında s. 539, ASM Pres, Washington (1999).
- 16- Vahabođlu H, ztrk R, Aygn G et al: Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: A nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1 (1997).