

# Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* Kökenlerinde Antibiyotik Direnci ve IMP-1, IMP-2, VIM-1, VIM-2 Tipi Metallo- $\beta$ -Laktamazların Araştırılması

*Antibiotic Resistance and Investigation of IMP-1, IMP-2, VIM-1 and VIM-2 Metallo- $\beta$ -Lactamases in Acinetobacter Strains Isolated From Clinical Samples*

Merve Ocak, Burçin Özer, Melek İnci, Nizami Duran

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinde metallo- $\beta$ -laktamaz (MBL) üretimi ve *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> genlerinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Mart 2009-Haziran 2012 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 150 *Acinetobacter* kökeni çalışmaya dahil edildi. Kökenlerin antimikrobiyal duyarlılıkları otomatize sistemle, MBL üretimi E test® ile araştırıldı. *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> genlerinin saptanması için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Kökenlerin %94'ü *Acinetobacter baumannii*, %6'sı *A. lwoffii* olarak idantifiye edildi. Kökenlerin en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla gentamisin (%41.3), amikasin (%36.7), imipenem (%25.3) olarak saptandı. Seftriakson (%92), levofloksasin (%84.7), seftazidim (%84), piperasilin-tazobaktam (%84) ise en dirençli oldukları antibiyotiklerdi. Kökenlerin 67 (%44.7)'si Etest® ile MBL-pozitif olarak bulundu. MBL-pozitif bulunan kökenlerin imipeneme, meropeneme, seftazidime, seftriaksona, gentamisine, piperasilin-tazobaktama daha dirençli olduğu saptandı. Hiçbir kökende *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> geni saptanmadı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda *Acinetobacter* kökenlerinin %44.7'sinde MBL üretimi saptanmış olup hiçbirinde *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> geni tespit edilmemiştir. *Klimik Dergisi* 2015; 28(1): 23-7.

**Anahtar Sözcükler:** *Acinetobacter*, IMP-1, IMP-2, VIM-1, VIM-2, metallo- $\beta$ -laktamaz, antibiyotik direnci.

## Abstract

**Objective:** It was aimed to investigate the presence of metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) production and *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> and *bla*<sub>VIM-2</sub> genes in *Acinetobacter* strains isolated from clinical samples.

**Methods:** 150 *Acinetobacter* strains isolated from clinical samples which were sent to microbiology laboratory from March 2009 to June 2012 were included in the study. The antimicrobial susceptibilities of the strains were determined using automated system, and production of metallo- $\beta$ -lactamase was investigated via Etest®. Polymerase chain reaction (PCR) method was used for determining the *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> and *bla*<sub>VIM-2</sub> genes.

**Results:** 94% of strains were *Acinetobacter baumannii* and, 6% of strains were *A. lwoffii*. The strains were mostly susceptible to gentamicin (41.3%), amikacin (36.7%), and imipenem (25.3%), while they were resistant to ceftriaxone (92%), levofloxacin (84.7%), ceftazidime (84%), and piperacillin-tazobactam (84%). Sixty seven (44.7%) of the strains were MBL-positive via Etest®, and these strains were detected more resistant to imipenem, meropenem, ceftazidime, and ceftriaxone. No *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> and *bla*<sub>VIM-2</sub> genes were detected.

**Conclusions:** While MBL production was detected in 44.7% of *Acinetobacter* strains, *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>IMP-2</sub>, *bla*<sub>VIM-1</sub> and *bla*<sub>VIM-2</sub> genes were not determined. *Klimik Dergisi* 2015; 28(1): 23-7.

**Key Words:** *Acinetobacter*, IMP-1, IMP-2, VIM-1, VIM-2, metallo- $\beta$ -lactamase, microbial drug resistance.

## Giriş

Ciddi seyirli bakteriyel infeksiyonların tedavisinde 1980'lerden bu yana kullanılan ve son seçenek olarak büyük değer taşıyan karbapenem grubu antibiyotiklere karşı *Acinetobacter*'lerde direncin yayılmaya başladığı

görülmektedir (1). Karbapenemlere dirençli olan *Acinetobacter* kökenlerinin diğer antimikrobiyallere karşı da oldukça dirençli olduğu gözlenmiştir. Karbapenem direnci, bakteri dış membran proteinlerinde değişiklik sonucu karbapeneme geçirgenliğin azalması, karbape-

XI. Antimikrobik Kemoterapi Günleri (18-20 Nisan 2014, İstanbul)'nde bildirilmiştir. Presented at the XI<sup>th</sup> Antimicrobial Chemotherapy Days (18-20 April 2014, İstanbul).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Burçin Özer, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

E-posta/E-mail: burcinozer@yahoo.com

(Geliş / Received: 26 Ağustos / August 2014; Kabul / Accepted: 18 Şubat / February 2015)

DOI: 10.5152/kd.2015.05



nemin dışarı pompalanması, AmpC tipindeki  $\beta$ -laktamazların aşırı üretimiyle karbapenemin dolaylı yoldan inaktivasyonu ve karbapenem hidrolizleyen enzimlerle doğrudan inaktivasyonu şeklinde olabilir (2) Metallo- $\beta$ -laktamaz (MBL) enzimleri kromozomal olarak kodlanır ya da genlerle taşınarak geçer. Günümüze kadar beş tip kazanılmış MBL tanımlanmıştır: IMP, VIM, SIM, SPM ve GIM. Bunlardan ilk üç tanesi *Acinetobacter baumannii*'de tanımlanmıştır (2).

Bu çalışmada, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* kökenlerinde MBL varlığının fenotipik ve genotipik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

### Bakteri Kökenleri

Mart 2009-Haziran 2012 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 150 *Acinetobacter* kökeni çalışmaya dahil edildi. Kontrol suşları olarak *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *A. baumannii* ATCC 19606 kullanıldı. PCR yöntemi için daha önce başka bir çalışmada kullanılan *bla*<sub>IMP-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> genlerini taşıyan *P. aeruginosa* kökenleri kullanıldı (3).

### Bakterilerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Kökenlerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıkları VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize sistemiyle yapıldı.

### MBL Varlığının Etest® ile Saptanması

*Acinetobacter* kökenlerinde MBL varlığı, imipenem (4-256  $\mu$ g/ml) ve EDTA'yla birlikte imipenem (1-64  $\mu$ g/ml) içeren Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) şeritleri kullanılarak araştırıldı.

### PCR Yöntemiyle MBL Genlerinin Varlığının Araştırılması

**DNA İzolasyonu:** Bakterilerin DNA izolasyonu, ticari kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak üreticisinin önerilerine uygun olarak yapıldı.

***bla*<sub>IMP</sub> ve *bla*<sub>VIM</sub> Tipi Genlerin Amplifiye Edilmesi:** *bla*<sub>IMP-1</sub> ve *bla*<sub>IMP-2</sub> genlerinin amplifikasyonu Shibata ve arkadaşları (4)'nın; *bla*<sub>VIM-1</sub> ve *bla*<sub>VIM-2</sub> genlerinin amplifikasyonları ise sırasıyla Tsakris ve arkadaşları (5) ile Poirel ve arkadaşları (6)'nın belirttiği primerler kullanılarak tanımladıkları PCR yöntemiyle yapıldı (Tablo 1).

**Amplifiye Edilen Gen Ürününün Gösterilmesi:** Amplifiye edilen PCR ürünleri, DNA marker (50-1000 bç) (Fermentas, Waltham, MA, ABD) ile birlikte, elektroforez tankında %2'lik agaroz jele yüklendi. Dolphin-View (Wealtec, Sparks, NV, ABD) görüntüleme cihazında incelendi. *bla*<sub>IMP-1</sub> (Resim 1), *bla*<sub>IMP-2</sub> (Resim 2), *bla*<sub>VIM-1</sub> (Resim 3) ve *bla*<sub>VIM-2</sub> (Resim 4) genleri için sırasıyla 587, 678, 261 ve 801 bç'lik gen ürünlerinin varlığı yönünden değerlendirildi.

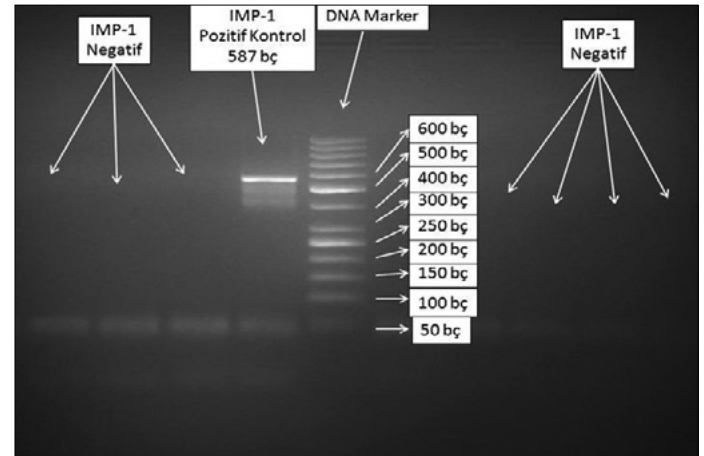
## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen *Acinetobacter* kökenlerinin izole edildiği örnekler sıklıkla Dahili Yoğun Bakım (%32.7), Cerrahi

**Tablo 1. PCR Yönteminde Kullanılan Primer Dizileri**

Gen	Primer (5'→3')	Ürün (bç)
<i>bla</i> <sub>IMP-1</sub>	F1 (5'-ACC GCA GCA GAG TCT TTG CC-3')	587
	R1 (5'-ACA ACC AGT TTT GCC TTA CC-3')	
<i>bla</i> <sub>IMP-2</sub>	F2 (5'-GTT TTA TGT GTA TGC TTC C-3')	678
	R2 (5'-AGC CTG TTC CCA TGT AC-3')	
<i>bla</i> <sub>VIM-1</sub>	F3 (5'-AGT GGT GAG TAT CCG ACA G-3')	261
	R3 (5'-ATG AAA GTG CGT GGA GAC-3')	
<i>bla</i> <sub>VIM-2</sub>	F4 (5'-ATG TTC AAA CTT TTG AGT AAG-3')	801
	R4 (5'-CTA CTC AAC GAC TGA GCG-3')	

bç: Baz çifti.



**Resim 1.** *bla*<sub>IMP-1</sub> geninin PCR yöntemiyle incelenmesi.

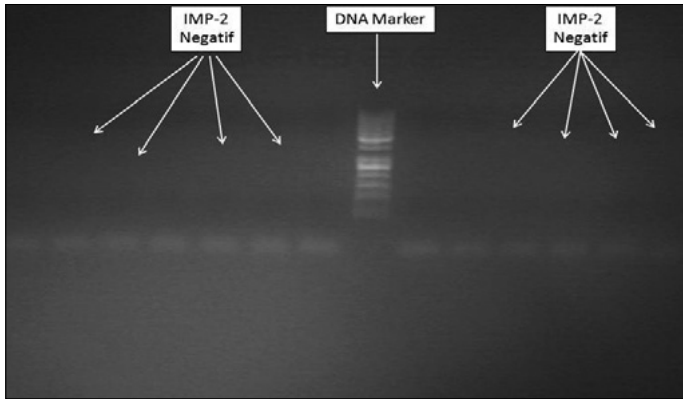
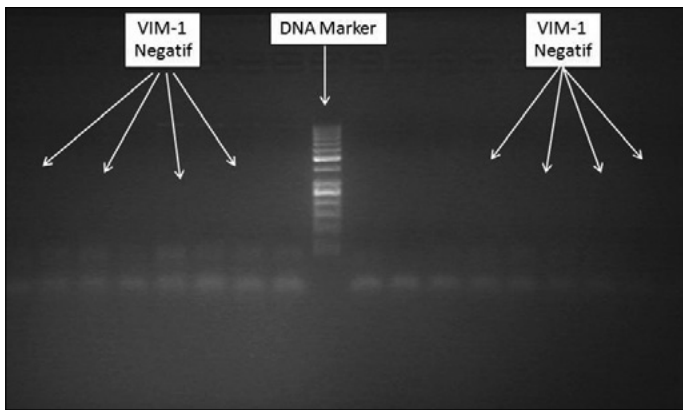
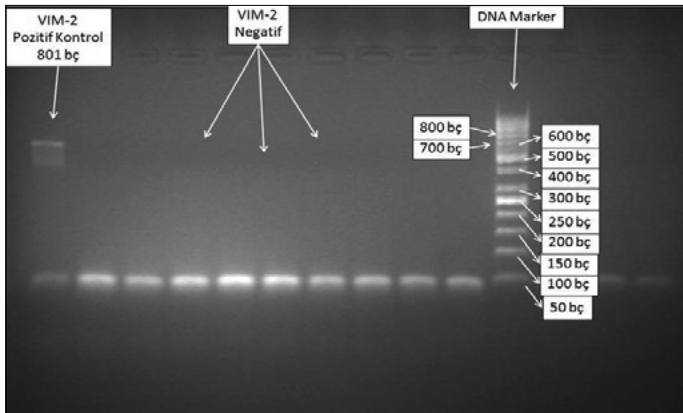
Yoğun Bakım (%22), Ortopedi ve Travmatoloji (%10), Dahiliye (%6.7) ve Beyin Cerrahisi (%6) Servislerinden gönderilmişti.

Kökenlerin 51 (%34)'inin balgam, 23 (%15.3)'ünün yara, 22 (%14.7)'sinin trakeal aspirat, 20 (%13.3)'sinin idrar, 19 (%12.7)'unun kan, 11 (%7.3)'inin apse, 2 (%1.3)'sinin plevra sıvısı ve 2 (%1.3)'sinin beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden izole edildiği saptandı.

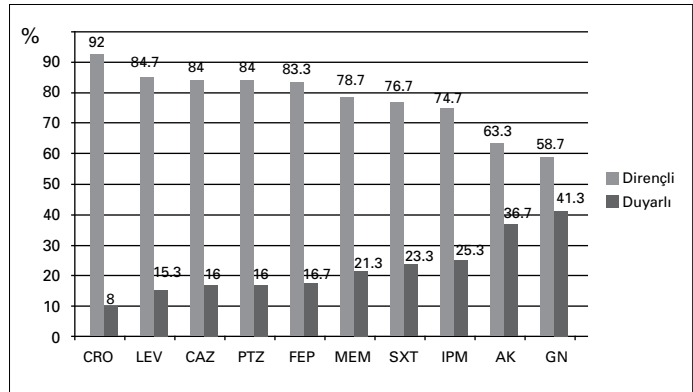
Çalışmaya dahil edilen *Acinetobacter* kökenlerinin 141 (%94)'i *A. baumannii*, 9 (%6)'u *A. lwoffii* olarak identifiye edildi. Kökenlerin en duyarlı oldukları antibiyotikler gentamisin (%41.3), amikasin (%36.7), imipenem (%25.3), trimetoprim-sülfametoksazol (%23.3), meropenem (%21.3), sefepim (%16.7), piperasilin-tazobaktam (%16), seftazidim (%16), levofloksasin (%15.3) ve seftriakson (%8) olarak belirlendi (Şekil 1).

Çalışmaya dahil edilen 150 *Acinetobacter* kökeninin, Etest® yöntemiyle 67 (%44.7)'si MBL-pozitif, 83 (%55.3)'ü MBL-negatif olarak tespit edildi. *A. baumannii* kökenlerinin 64 (%45.4)'ünde, *A. lwoffii* kökenlerinin ise 3 (%33.3)'ünde MBL üretimi saptandı. Kökenlerin tür dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

MBL pozitifliği en fazla Dahili Yoğun Bakım (%63.2) ve Cerrahi Yoğun Bakım (%48.5) Servislerinden gönderilen örneklerden izole edilen kökenlerde tespit edildi. MBL pozitifliği kan (%63.2), balgam (%56.9), idrar (%40), apse (%36.4), trakeal aspirat (%31.8) ve yara (%26.1) örneklerinden izole edilen kökenlerde daha fazla saptandı.

Resim 2.  $bla_{IMP-2}$  geninin PCR yöntemiyle incelenmesi.Resim 3.  $bla_{VIM-1}$  geninin PCR yöntemiyle incelenmesi.Resim 4.  $bla_{VIM-2}$  geninin PCR yöntemiyle incelenmesi.

MBL-pozitif bulunan 67 kökenin 64 (%95.5)'ü piperasilin-tazobaktama, 64 (%95.5)'ü seftriaksona, 63 (%94)'ü meropeneme, 63 (%94)'ü seftazidime, 62 (%92.5)'si sefepime, 60 (%89.5)'i imipeneme, 58 (%86.5)'i levofloksasine, 56 (%83.5)'sı trimetoprim-sülfametoksazole, 40 (%59.7)'i gentamisine ve 34 (%50.7)'ü amikasinine dirençli bulundu. MBL-pozitif olan kökenler imipenem ( $p<0.001$ ), meropenem ( $p<0.001$ ), seftazidim ( $p=0.001$ ), gentamisin ( $p=0.005$ ) ve piperasilin-tazobaktama ( $p=0.001$ ) daha dirençli bulundu. Ayrıca MBL-negatif olan kökenler levofloksasin ( $p=0.000$ ) ve sefepime ( $p=0.007$ ) daha duyarlı bulundu. Kökenlerde PCR yöntemiyle araştırılan  $bla_{IMP-1}$ ,  $bla_{IMP-2}$ ,  $bla_{VIM-1}$  ve  $bla_{VIM-2}$  genlerinin hiçbirini saptanamadı.



Şekil 1. Kökenlerin antibiyotiklere direnç ve duyarlılık oranları.

CRO: Seftriakson, LEV: Levofloksasin, CAZ: Seftazidim, PTZ: Piperasilin/tazobaktam, FEP: Sefepim, MEM: Meropenem, SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol, IMP: Imipenem, AK: Amikasin, GN: Gentamisin.

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen *Acinetobacter* Kökenlerinin Tür Dağılımı

Tür	Metallo- $\beta$ -Laktamaz			
	Negatif		Pozitif	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>A. baumannii</i> (n=141)	77	(54.6)	64	(45.4)
<i>A. lwoffii</i> (n=9)	6	(66.7)	3	(33.3)
Toplam	83	(55.3)	67	(44.7)

## İrdeleme

*A. baumannii*'ye karşı aktivitesi olan antimikrobiyal ajanlar geniş spektrumlu penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, polimiksinler, sulbaktamlar ve glisilsiklinlerdir (1).

Klinik olarak faydalı bütün aminoglikozidlere karşı direnç oranları *Acinetobacter*'lerde diğer patojen bakterilerden daha fazladır ve aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretimine bağlıdır. Amikasin ve tobramisin birçok *A. baumannii* izolatına karşı aktif kalan iki ajandır. Aminoglikozidler sıklıkla tek başına kullanılmaz, genellikle kombinasyon tedavisinde kullanılır. Ülkemizin farklı hastanelerinde yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarında aminoglikozidlere karşı değişik direnç oranları bildirilmiştir. Ülkemizde *Acinetobacter*'lerde gentamisine direnç oranının %22.2-83, amikasinine direnç oranının ise %11.1-76 arasında değiştiği tespit edilmiştir (7-9). Kamboçya, İran ve Polonya gibi ülkelerde gentamisine direnç oranı %50-100, amikasinine direnç oranı ise %35-84 arasında değişmektedir (10-12). Bizim çalışmamızda kökenlerin en duyarlı olduğu antibiyotikler, gentamisin ve amikasin olmasına rağmen, gentamisin ve amikasinine direncin yine de yüksek ve sırasıyla % 58.7 ve % 63.3 olduğu bulunmuştur.

Kinolonlar *A. baumannii*'ye karşı 1990'a kadar iyi aktivite gösteren ajanlardı (1). Fakat klinik izolatlarda bu antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmiştir. Siprofloksasin gibi eski ajanlarla karşılaştırıldığında moksifloksasin gibi daha yeni florokinolonlar *A. baumannii*'ye karşı *in vitro* daha aktiftir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, *Acinetobacter* kökenlerinde siprofloksasine direnç oranları %55-83 arasında bulunmuştur (7,13). Kamboçya ve Polonya'da yapılan çalışmalarda *Acine-*

*tobacter* kökenlerindeki siprofloksasine direnç oranları %45-100 arasında bildirilmiştir (10,12). Yine İran ve Polonya'da yapılan çalışmalarda levofloksasine direnç oranı %91-61.5 olarak bildirilmiştir (11,12). Bizim çalışmamızda levofloksasin, kökenlerin ikinci sırada en dirençli olduğu antibiyotik olarak tespit edilmiş olup direnç oranı %84.7 olarak bulunmuştur.

$\beta$ -laktam antibiyotikler *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmalarına rağmen bu antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişmektedir (14). Özellikle MBL üreten kökenler, aztreonam dışındaki tüm  $\beta$ -laktam antibiyotikleri hidroliz edebilme yeteneğindedir (14). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, piperasilin-tazobaktama direnç oranlarının %66.4-93.4, seftazidime direnç oranlarının %65-86, meropeneme direnç oranlarının %26-68.4, imipeneme direnç oranlarının %23-71 arasında değiştiği görülmektedir (7-9). Kamboçya, İran, Polonya ve Güney Kore'de yapılan çalışmalarda, piperasilin-tazobaktama direnç oranları %31.1-95, meropeneme direnç oranları %50-94.9, imipeneme direnç oranları %5-100 arasında değişmektedir (10-12,15).

Ülkemizde *Acinetobacter* suşlarında Etest® şeritleriyle MBL araştırılmış çalışmalarda MBL oranı %21-80 arasında bildirilmiştir (16-18). Diğer ülkelerde ise Hindistan'da Gupta ve arkadaşları (19), *Acinetobacter* suşlarında MBL üretimini %41.3; İspanya'da Villalón ve arkadaşları (20) %67.8 bulurken, İran'da Safari ve arkadaşları (11) bu oranı %99 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda *Acinetobacter* kökenlerinin %44.7'sinde MBL üretiminin olduğu saptanmıştır. Çalışmalardaki MBL oranları arasındaki farklılık, farklı yöntemlerin kullanılması, sadece karbapeneme dirençli kökenlerin çalışılması ve oranın hastaneden hastaneye değişebilmesiyle açıklanabilir.

MBL-pozitif suşlar genellikle  $\beta$ -laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençlidir (1). Altoparlak ve arkadaşları (9) da çalışmalarında MBL-pozitif olan suşların imipenem, meropenem, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, ofloksasin, siprofloksasin ve gentamisine dirençli olduğunu saptamıştır. Güney Kore'de ise Oh ve arkadaşları (15) MBL-pozitif buldukları *P. aeruginosa* izolatlarının %46.7'sinin imipenem ve seftazidime direnç gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca VIM-2 üreten 29 *P. aeruginosa* izolatının 9'u aztreonama duyarlıyken, bunlardan 2'sinin aynı zamanda amikasinine de duyarlı oldukları tespit edilmiştir. IMP-1 üreten iki *P. aeruginosa* izolatından biri gentamisin, amikasin, siprofloksasine, diğeri siprofloksasin ve aztreonama duyarlı bulunmuştur. VIM-2 üreten dört *A. baumannii* izolatının 2'si imipenem, 1'i siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktama duyarlıyken hiçbiri aztreonama karşı duyarlılık göstermemiştir.

MBL'nin karbapenem hidrolize etme aktivitesi çok güçlüdür. İlk kez saptanan MBL, Güney Kore'de *P. aeruginosa*'da 1995 yılında saptanan VIM-2'dir ve sonra 1998'de VIM-2 ve IMP-1 *Acinetobacter* türlerinde saptanmıştır (21,22). *Acinetobacter* spp.'de MBL'lerin sadece IMP, VIM ve SIM tipleri bulunmuştur (21). 2003-2004'teki bir çalışmada imipeneme dirençli 545 *Acinetobacter* spp. izolatının 135'inde MBL bulunmuştur. IMP-1, VIM-2 ve SIM-1'in oranı sırasıyla %61, %33 ve %6'dır (23).

Ülkemizde *Acinetobacter*'lerde yapılan birçok çalışmada fenotipik olarak MBL üretimi değişik oranlarda bulunmasına rağmen  $bla_{VIM/IMP}$  genleri tespit edilememiştir (3,18,24-26). Sa-

rıgüzel ve arkadaşları (26) diğer çalışmalardan farklı olarak kökenlerin %40'ında  $bla_{IMP-1}$  ve  $bla_{VIM-1}$  tespit etmişlerdir. Çalışmamızda fenotipik olarak MBL üretiminin olduğu belirlenen *Acinetobacter* kökenlerinin hiçbirinde  $bla_{IMP-1}$ ,  $bla_{IMP-2}$ ,  $bla_{VIM-1}$  ve  $bla_{VIM-2}$  genleri saptanamamıştır. Bu çalışmada MBL üretimini sağlayan genlerden sadece dört tanesinin varlığı araştırılmış olup diğer genler araştırılmamıştır.

Latin Amerika'da Sader ve arkadaşları (27)'nin çalışmasında, MBL üretimi pozitif olan 33 *Acinetobacter* izolatının sadece yedisinde  $bla_{IMP-1}$  tespit edilmiştir. Mezzatesta ve arkadaşları (28)'nin çalışmasında ise 107 *Acinetobacter* izolatında %50 oranında karbapenem direnci saptanırken, izolatların hiçbirinde  $bla_{VIM}$  ve  $bla_{IMP}$  bulunamamıştır. Amudhan ve arkadaşları (29), çalıştıkları imipeneme ve meropeneme dirençli 116 *A. baumannii* izolatının 54'ünde PCR yöntemiyle MBL üretimi olduğunu saptamış; bunların 53'ünde sadece  $bla_{VIM}$  birinde hem  $bla_{IMP}$  hem de  $bla_{VIM}$  genini bulmuştur. Karthika ve arkadaşları (30)'nin çalışmasında çift disk sinerji yöntemiyle MBL üretimi %70.9 olarak saptanmış olup  $bla_{IMP-1}$  geni sadece 23 (%42) izolatta görülmüş,  $bla_{VIM-2}$  ise hiçbir izolatta tespit edilememiştir. Oh ve arkadaşları (15), PCR yöntemiyle inceledikleri 130 (99 *P. aeruginosa*, 31 *A. baumannii*) izolatın hiçbirinde  $bla_{VIM-1}$  geni bulamazken, 33 (29'u *P. aeruginosa*, 4'ü *A. baumannii*)'ünün  $bla_{VIM-2}$  geni, 2'sinin (*P. aeruginosa*)  $bla_{IMP-1}$  geni taşıdığını saptamıştır. Ayrıca imipeneme ve seftazidime dirençli 60 *P. aeruginosa*'nın %46.7'sinin, 6 *A. baumannii*'nin %33.3'ünün  $bla_{VIM-2}$  taşıdığını, imipeneme duyarlı ama seftazidime dirençli bulunan 22 *A. baumannii* izolatının %9.1'inin  $bla_{VIM-2}$  taşıdığını tespit etmişlerdir (15). Villalón ve arkadaşları (20) ise çalışmalarında MBL kodlayan bir gen tespit edememişlerdir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoğul ilaç dirençli suşların izole edilmeye başlaması ve direncin giderek artması, *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır. MBL üreten mikroorganizmalar nedeniyle ciddi infeksiyonları olan hastalar bu mikroorganizmalara tamamen dirençli antibiyotiklerle tedavi edildiklerinde zayıf bir sonuç alındığı bilinmektedir (31) Öte yandan hastanelerde MBL-pozitif izolatların varlığı sadece terapötik bir sorun değildir, infeksiyon kontrol çalışmaları için de önemlidir.

#### Teşekkür

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 1101 Y 0120 no.lu proje olarak desteklenmiştir.  $bla_{IMP-1}$  ve  $bla_{VIM-2}$  genlerini taşıyan kökenleri sağlayan Prof. Dr. Zeynep Gülay'a ve Yrd. Doç. Dr. Hatice Türk-Dağı'na teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4): 355-63. [CrossRef]
2. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(2): 306-25. [CrossRef]
3. Türk Dağı H, Kuş H, Keyik Ş, Arslan U, Tuncer İ, Fındık D. Karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz varlığının araştırılması. *Ankem Derg.* 2012; 26(4): 187-92.

4. Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(12): 5407-13. [\[CrossRef\]](#)
5. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, et al. Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(3): 1290-2.
6. Poirel L, Naas T, Nicolas D, et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44(4): 891-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Karagöl Ç. *Hastane Kökenli Acinetobacter baumannii İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları ve İmipenem Dirençli İzolatların Genotiplemesi.* [Uzmanlık Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2008.
8. Dündar D, Meriç M, Baykara N, Wilke A. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan izole edilen infeksiyon etkenleri ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Klinik Derg.* 2008; 21(3): 122-5.
9. Altoparlak U, Aktaş F, Çelebi D, Özkurt Z, Akçay MN. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combinations against these isolates. *Burns.* 2005; 31(6): 707-10. [\[CrossRef\]](#)
10. Vlieghe ER, Phe T, De Smet B, et al. Bloodstream infection among adults in Phnom Penh, Cambodia: key pathogens and resistance patterns. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59775. [\[CrossRef\]](#)
11. Safari M, Saidijam M, Bahador A, Jafari R, Alikhani MY. High prevalence of multidrug resistance and metallo-beta-lactamase (MβL) producing *Acinetobacter baumannii* isolated from patients in ICU wards, Hamadan, Iran. *J Res Health Sci.* 2013; 13(2): 162-7.
12. Szejbach A, Mikucka A, Bogiel T, Gospodarek E. Usefulness of phenotypic and genotypic methods for metallo-beta-lactamases detection in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Sci Monit Basic Res.* 2013; 19: 32-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Ardıç N, Özyurt M, İlga U, Erdemoğlu A, Haznedaroğlu T. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarının karbapenemlere ve bazı antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2004; 18(3): 145-8.
14. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J.* 2011; 52(6): 879-91. [\[CrossRef\]](#)
15. Oh EJ, Lee S, Park YJ, et al. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in a Korean university hospital and comparison of screening methods for detecting metallo-beta-lactamase. *J Microbiol Methods.* 2003; 54(3): 411-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Aşçı Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz araştırması. *İnfeksiyon Derg.* 2005; 19(1): 101-5.
17. Sesli-Çetin E, Tetik T, Kaya S, Cicioğlu-Arıdoğan B. *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin dört farklı fenotipik yöntemle araştırılması. *İnfeksiyon Derg.* 2009; 23(2): 51-5.
18. Ulusoy AI M, Mumcuoğlu İ, Aksu N, et al. İmipenem dirençli *Acinetobacter* suşlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin fenotipik ve genotipik yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2011; 41(1): 29-36.
19. Gupta V, Sidhu S, Chander J. Metallo-β-lactamase producing nonfermentative gram-negative bacteria: an increasing clinical threat among hospitalized patients. *Asian Pac J Trop Med.* 2012; 5(9): 718-21. [\[CrossRef\]](#)
20. Villalón P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Carrasco G, Vindel A, Saez-Nieto JA. Epidemiology of the *Acinetobacter*-derived cephalosporinase, carbapenem-hydrolyzing oxacillinase and metallo-β-lactamase genes, and of common insertion sequences, in epidemic clones of *Acinetobacter baumannii* from Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(3): 550-3. [\[CrossRef\]](#)
21. Lee K, Lim JB, Yum JH, et al. bla(VIM-2) cassette-containing novel integrons in metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* isolates disseminated in a Korean hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(4): 1053-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Yum JH, Yi K, Lee H, et al. Molecular characterization of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the bla(VIM-2) gene cassettes. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49(5): 837-40. [\[CrossRef\]](#)
23. Lee K, Yum JH, Yong D, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(11): 4485-91. [\[CrossRef\]](#)
24. Aktaş Z, Kayacan Bal C. Investigation of metallo-beta-lactamase producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* by E-test, disk synergy and PCR. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(4): 320-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Köseoğlu Eser Ö, Ergin A, Haşçelik G. Erişkin hastalardan izole edilen *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(3): 383-90.
26. Mutlu Sarıgül F, Metan G, Sümerkan B. *Acinetobacter baumannii* suşlarında metallo-beta-laktamaz üretiminin ve IMP-1 ve VIM-1 tipi genlerin araştırılması. *Flora.* 2013; 18(1): 11-9.
27. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25(1): 57-61. [\[CrossRef\]](#)
28. Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F, et al. In vitro activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008; 7: 4. [\[CrossRef\]](#)
29. Amudhan MS, Sekar U, Kamalanathan A, Balaraman S. bla(IMP) and bla(VIM) mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J Infect Dev Ctries.* 2012; 6(11): 757-62. [\[CrossRef\]](#)
30. Uma Karthika R, Srinivasa Rao R, Sahoo S, et al. Phenotypic and genotypic assays for detecting the prevalence of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a South Indian tertiary care hospital. *J Med Microbiol.* 2009; 58(Pt 4): 430-5. [\[CrossRef\]](#)
31. Livermore DM, Woodford N. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. *Trends Microbiol.* 2006; 14(9): 413-20. [\[CrossRef\]](#)