

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAYGIN DİRENÇLİ
***Acinetobacter baumannii* İZOLATLARININ**
PULSED FIELD JEL ELEKTROFOREZ YÖNTEMİ İLE
GENOTİPLENDİRİLMESİ

Büşra PEKİNCE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur ARSLAN

KONYA-2018

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAYGIN DİRENÇLİ
***Acinetobacter baumannii* İZOLATLARININ**
PULSED FIELD JEL ELEKTROFOREZ YÖNTEMİ İLE
GENOTİPLENDİRİLMESİ

Büşra PEKİNCE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16202037 proje numarası ile desteklenmiştir.

DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur ARSLAN

KONYA-2018

ÖNSÖZ

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden izole edilen yaygın ilaca dirençli *A. baumannii* suşları dahil edildi. Direnç genlerinin varlığı PCR metodu ile araştırıldı. İzolatlarda *blaOXA-51-like*, *blaOXA-23-like* ve *blaISAba-like* genlerinin varlığı belirlendi. Epidemiyolojik çalışmalarda altın standart olarak görülen PFGE yöntemi ile genotiplendirme yapılarak klonal ilişki araştırıldı. *A. baumannii* izolatlarının *ApaI* enzimi ile kesilen genomik DNA'sının, dendogramları oluşturuldu.

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerine danıştığım, her türlü maddi ve manevi yardımı benden esirgemeyen, saygıdeğer danışmam hocam Prof. Dr. Uğur ARSLAN'a sonsuz teşekkür ederim. Laboratuvarımızın saygıdeğer hocaları sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK, Prof. Dr. E. İnci TUNCER, Doç. Dr. Hatice TÜRK DAĞI, Dr. Öğr. Ü. Salih MAÇİN'e gerek teorik destekleri gerekse laboratuvar destekleri için teşekkür ederim.

Moleküler laboratuvar çalışmamın her anında bana yardımcı olan, sonuçların değerlendirilmesinde çok büyük katkı sağlayan ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili Tuba SEYHAN'a ve Meral DEMİRAYAK CANBAZ'a, yine çalışmalarımın kültür aşamasında ve tez yazım aşamasında bana yardımcı olan Nurullah ÇİFTÇİ'ye, güleryüzleriyle bana manevi destek olan tüm mikrobiyoloji laboratuvar çalışanlarına çok teşekkür ederim. Bu süre içerisinde her türlü fedakarlığı gösteren, beni destekleyen, maddi ve manevi yönden hiçbir yardımı esirgemeyen sevgili eşim Ömer Faruk PEKİNCE'ye teşekkür ederim.

16202037 nolu proje ile tezimin yürütülmesinde malzeme, araç gereç ve maddi olanak sağlayan Selçuk Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Büşra PEKİNCE
KONYA-2018

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Acinetobacter Cinsi	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Geçerli Taksonomi	2
1.1.3. Mikrobiyolojik Özellikler ve Patogenez	3
1.2. Laboratuvar İdentifikasyonu	5
1.2.1. Klinik Örneklerden İzolasyon	5
1.2.2. Morfolojik, Kültürel ve Metabolik Özellikler	6
1.2.3. Tür İdentifikasyonu	6
1.3. Epidemiyoloji	8
1.4. Direnç Mekanizması	11
1.5. Acinetobacter Enfeksiyonları ve Tedavisi	15
1.5.1. Kan Akımı Enfeksiyonları	18
1.5.2. Solunum Yolu Enfeksiyonları	20
1.5.3. CNS Enfeksiyonları	22
1.5.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları	23
1.5.5. Deri ve Yumuşak Doku veya Yara Enfeksiyonları	23
1.5.6. Peritonit	23
1.6. Tedavide Kullanılan Antibiyotikler	24
1.6.1. Karbapenemler	24
1.6.2. β -Laktamaz İnhibitörleri	24
1.6.3. Tigesiklin	25
1.6.4. Aminoglikozitler	25
1.6.5. Polimiksin Tedavisi	25
1.6.6. Sinerji ve Kombinasyon Tedavisi	27
1.7. Moleküler Epidemiyolojik Teknikler	28
1.7.1. Plazmid Analizi	28
1.7.2. Ribotiplendirme	29

1.7.3. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)	29
1.7.4. Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) Tabanlı Tiplendirme Yöntemleri	30
1.7.5. Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP) Analiz Yöntemi	31
1.7.6. Multilocus sequence typing (MLST) Yöntemi	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. İzolatların Seçimi	33
2.2. İzolatların Tanımlanması	33
2.3. Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması	33
2.4. DNA İzolasyonu	33
2.5. PCR yöntem ile Direnç Genlerinin Araştırılması	34
2.6. Agaroz Jelin Hazırlanması ve Elektroforez	38
2.7. PFGE Yöntem ile Klonal Yakınlığının Araştırılması	38
2.7.1. PFGE’de Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması	38
2.7.2. Pulsed-Field Jel Elektroforez Yöntemi	40
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
6. KAYNAKLAR	57
7. ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

ADC	: <i>Acinetobacter</i> Kaynaklı Sefalosporinaz
AFLP	:Çoğaltılmış Parça Uzunluk Polimorfizmi
bp	:Baz Çifti
CNS	:Merkezi Sinir Sistemi
EDTA	:Etilen Diamin Tetra Asetikasit
EMB	:Eosin Metilen Blue
ESBL	:Genişletilmiş Spektrumlu β -laktamaz
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGDPC	:GeneJet Genomic DNA Purification Toplama Tüpü
HLS	:Hücre Lizis Solüsyonu
HST	:Hücre Süspansiyon Tamponu
kg	:Kilogram
KPC	:Karbapenemazlar
LPS	:Lipopolisakkarid
MDR	:Çoklu İlaç Direnci
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
MLST	:Çoklu Lokus Dizilim Analizi
MYSTIC	:Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDR	:Pandrug Direnci
PFGE	:Pulsed-Field Gel Elektroforezi
TBE	:Tris Borat EDTA
VAP	:Ventilatörle İlişkili Pnömoni
YBÜ	:Yoğum Bakım Ünitesi

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yaygın-Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Pulsed Field Jel Elektforezi Yöntemi ile Genotiplendirilmesi

Büşra PEKİNCE

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2018

Acinetobacter baumannii özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi hastane infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı çeşitli klinik örneklerinden izole edilen "Extrem-resistan/Yaygın-dirençli (XDR)" kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç genlerinden *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-51-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like*, *blaGES-like* ve *blaISAba-like*'in belirlenmesi ve izolatlar arasındaki klonal ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 2014-2017 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 Compact (BioMerieux, France) sistemi ile yapıldı. *A. baumannii* izolatlarının kolistin ve tigesiklin hariç bu bakteri için önerilen tüm antibiyotiklere karşı dirençli olması esas kriterdi. Antimikrobiyal duyarlılık testleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda VITEK 2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negatif bakteri kartları kullanılarak gerçekleştirildi. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarında *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-51-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like*, *blaGES-like* ve *blaISAba-like* ilaç direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı ve izolatlar arasındaki klonal ilişki Pulsed-Field Jel Elektforez (PFGE) yöntem ile belirlendi.

Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 70 *A. baumannii* izolatı çalışmaya alındı. İzolatların 29 tanesi sadece kolistine, iki tanesi sadece tigesikline ve 39 tanesi hem kolistine hem tigesikline duyarlı bulunurken, diğer tüm antibiyotiklere ise dirençliydi. Yaygın ilaç dirençli 70 *A. baumannii* izolatının tamamında *blaOXA-51-like* geni ve %97,1'inde *blaOXA-23-like* geni tespit edildi. Diğer OXA tiplerinden *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-58-like* ve *blaOXA-143-like* genleri belirlenmedi. Karbapenemaz aktivitesinde destekleyici gen olarak görülen *blaISAba-like* geni ise sadece üç örnekte (%4,2) pozitif olarak bulundu. *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like* ve *blaGES-like* genleri ise hiçbir izolatta saptanmadı. *A. baumannii* izolatlarının *ApalI* ile kesilen genomik DNA'sına yapılan PFGE yöntem ile 27 grup belirlendi. Dendogramda izolatların özellikle üç grupta (7, 10 ve 21) yoğunlaştığı görüldü. Bu grupların bazı kliniklerde (Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi ve Dahiliye Yoğun Bakım Servisi) baskın olması hastanede muhtemel küçük salgınlar oluşturduğunu düşündürdü.

Bu çalışmada, *blaOXA-51-like* ve *blaOXA-23-like* gen bölgelerinin, *A. baumannii* izolatlarında yaygın ilaç direncinde önemli rol oynadığı görüldü. İzolatlarımızda *OXA-51-like* ve *OXA-23-like*'ün yüksek oranda tespit edilip diğer OXA tiplerinin ve metallo- β -laktamaz genlerinin tespit edilmemesi izolatlardaki yaygın ilaç direncinden bu iki tipin sineristik etki göstermesinin veya enzimatik mekanizmalarla beraber dış membran proteinleri ve atım pompa sistemlerinin sorumlu olabileceğini düşündürdü. Yaptığımız klonal çalışmada ise yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatların bazı kliniklerde baskın izolatlar olduğu ve aynı izolatların başka kliniklerde yayılmasının servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: PCR; PFGE; Yaygın dirençli *A. baumannii*.

SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Genotyping of Extrem-resistant *Acinetobacter baumannii* Strains by Pulsed Field Gel Electrophoresis

Büşra PEKİNCE

Department of Clinical Microbiology

MASTER THESIS / KONYA-2018

Acinetobacter baumannii may lead to serious hospital infections, especially in intensive care units and in patients with compromised immune systems. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance genes of "Extreme-resistant/Common-resistant (XDR)" *A. baumannii* strains which resistant to all antibiotics except colistin and tigecycline, such as *bla*OXA-23-like, *bla*OXA-24-like, *bla*OXA-48-like, *bla*OXA-51-like, *bla*OXA-58-like, *bla*OXA-143-like, *bla*VIM-like, *bla*IMP-like, *bla*NDM-1-like, *bla*SPM-1-like, *bla*KPC-like, *bla*GES-like and *bla*ISAb-like and to discover the relationship between clonal isolates from various clinical samples.

A. baumannii isolates from various clinical samples were included into the study between 2014-2017 from Selcuk University Medical Faculty Hospital, Medical Microbiology Laboratory. Bacterial identification was performed by both conventional methods and VITEK 2 Compact (BioMerieux, France) system. *A. baumannii* isolates were recommended resistant to all antibiotics for this bacterium, except the colistin and tigecycline. Antimicrobial susceptibility tests were performed by using VITEK 2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negative bacterial cards according to the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Common drug-resistant *A. baumannii* strains such as *bla*OXA-23-like, *bla*OXA-24-like, *bla*OXA-48-like, *bla*OXA-51-like, *bla*OXA-58-like, *bla*OXA-143-like, *bla*VIM-like, *bla*IMP-like, *bla*NDM-1-like, *bla*SPM-1-like, *bla*KPC-like, *bla*GES-like and *bla*ISAb-like drug resistance genes were investigated by polymerase chain reaction and clonal relationship between the isolates were determined by Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) method.

Totally 70 *A. baumannii* isolates from various clinical samples were included in the study. 29 of all isolates were only susceptible to colistin, two isolates to tigecycline and 39 isolates to both colistin and to tigecycline, while all other antibiotics were resistant. All common drug resistant *A. baumannii* strains carried the *bla*OXA-51-like gene and in 97.1% of all strains *bla*OXA-23 like gene were detected. Other OXA types such as *bla*OXA-24 like, *bla*OXA-48 like, *bla*OXA-58 like and *bla*OXA-143 like genes were not identified. *bla*ISAb-like, which is seen as a supporting gene in carbapenemase activity, was found to be positive in only three samples (4.2%). *bla*VIM-like, *bla*IMP-like, *bla*NDM-1-like, *bla*SPM-1-like, *bla*KPC-like and *bla*GES-like genes were not detected in any isolates. 27 groups were determined by PFGE method for the genomic DNA that was restricted with *Apal* of *A. baumannii* isolates. The dendrogram showed that the isolates were concentrated especially in three groups (7, 10 and 21). The predominance of these groups in some clinics (Reanimation Intensive Care Service and Internal Medicine Intensive Care Service) suggested that they were likely to create small outbreaks in the hospital.

In this study, it is shown that *bla*OXA-51-like and *bla*OXA-23-like gene regions have an important role in extrem drug resistance in *A. baumannii* isolates. High levels of *bla*OXA-51-like and *bla*OXA-23-like genes were detected in our isolates and other OXA types and metallo- β -lactamase genes were not detected. In this case, we think that the extreme drug resistance of the isolates may be due to the synergistic effects of these two types, or that external membrane proteins and efflux pump systems may be responsible from enzymatic mechanisms. In our clonal study, it was concluded that the extreme drug resistant to *A. baumannii* isolates were predominant isolates in some clinics and the same isolates were spread to the other clinics by the inter-service patients and cross-contamination.

Key Words: Extrem-resistan *Acinetobacter baumannii*; PCR; PFGE

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Acinetobacter Cinsi

1.1.1. Tarihçe

Acinetobacter cinsinin tarihi 20. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Hollandalı bir mikrobiyolog olan Beijerinck, 1911 yılında toprak örneğinden kalsiyum asetat ile zenginleştirilmiş besiyeri kullanılarak *Micrococcus calcoaceticus* adlı bir organizmayı keşfetti (Beijerinck 1911). Keşiften sonra yıllar boyunca, benzer organizmalar tanımlanmış ve en az 15 farklı cins ve türe, *Diplococcus mucosus* (Von Lingelsheim 1908), *Micrococcus calcoaceticus* (Beijerinck 1911), *Alcaligenes haemolyans* (Henriksen 1973), *Mima polymorpha* (DeBord 1939), *Moraxella lwoffii* (Audureau 1940), *Herellea vaginicola* (DeBord 1942), *Bacterium anitratum* (Schaub ve ark 1948), *Moraxella lwoffii* var. *glucidolytica* (Piechaud ve ark 1951), *Neisseria winogradskyi* (Lemoigne ve ark 1952), *Achromobacter anitratus* (Brisou 1953), ve *Achromobacter mucosus* (Mannheim ve ark 1962) isimlendirmeleri yapılmıştır.

Mevcut cins tanımlaması olan Acinetobacter (Grekçe akinetos yani, non-motile), ilk olarak Brisou ve Prévot tarafından 1954'te nonmotilin Achromobacter cinsindeki hareketli mikroorganizmalara ayrılması önerilmiştir (Brisou ve Prevot 1954). 1968 yılına kadar bu cins tanımının kabul görmediği anlaşılmıştır (Baumann ve ark 1968). Baumann ve ark (1968) bu konuda kapsamlı bir araştırma yayınladı ve yukarıda listelenen farklı türlerin, Acinetobacter adı önerilen tek bir cinse ait olduğu ve fenotipik özelliklere dayalı olarak farklı türlere yönelik daha alt sınıflandırmanın mümkün olmadığı sonucuna vardı (Baumann ve ark 1968). Bu bulgular, Acinetobacter cinsinin *Moraxella* ve Müttefik Bakterilerin Taksonomisi Alt Komitesi tarafından 1971'de resmen tanınmasına neden olmuştur (Lessel 1971). *Bergey Sistematik Bakteriyoloji El Kitabı*'nın 1974 baskısında (Lautrop 1974), Acinetobacter cinsi, tek bir türün *Acinetobacter calcoaceticus* tanımıyla listelenmiştir (Beijerinck 1911). Buna karşın, "Onaylanmış Bakteri İsimleri Listesi" nde aksine, bazı acinetobakterlerin glukozu asitlendirmeyi başarabildikleri gözlemlenerek, iki farklı tür olan *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* dahil edildi (Skerman ve ark 1980). Aynı özelliklere dayanan literatürde *A. calcoaceticus* türü, iki alt türe veya biovara, *A. calcoaceticus* bv. *anitratus* (eski adıyla *Herellea vaginicola*) ve *A. calcoaceticus* bv. *lwoffii*'ye (eski

adıyla *Mima polymorpha*) bölündü. Bununla birlikte, bu atamalar, taksonomistler tarafından resmen onaylanmadı (Peleg ve ark 2008).

1.1.2. Geçerli Taksonomi

Şu anda tanımlandığı gibi *Acinetobacter* cinsi, %39 ile %47 oranında bir DNA G+C içeriğine sahip olan gram negatif, kesinlikle aerobik, fermente olmayan, katalaz pozitif, oksidaz negatif bakterileri içermektedir. Daha yeni taksonomik verilere dayanarak, *Acinetobacter* cinsinin üyelerinin, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Psychrobacter* cinsini içeren *Gammaproteobacteria*, ve ilgili organizmalar sırasına göre yeni *Moraxellaceae* familyasında sınıflandırılması önerilmiştir (Rossau ve ark 1991).

Çizelge 1.1. *Acinetobacter* cinsinin taksonomisi (Bergogne-Berezin ve Towner 1996).

Alem	Bacteria
Şube	Proteobacteria
Sınıf	Gamma Proteobacteria
Takım	Pseudomonadales
Familya	Moraxellaceae
Cins	<i>Acinetobacter</i>

1986 yılında, DNA-DNA hibridizasyon çalışmalarına dayanan Bouvet ve Grimont (1986), cinsin uzun ve karmaşık tarihçesinde önemli bir gelişme sağladı; seçkin 12 DNA (hibridizasyon) grupları veya genotipleri ile bunlara; *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. hemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii* ve *A. Lwoffii* gibi resmi tür isimleri verilmişti. Bouvet ve Jeanjean (1989), Tjernberg ve Ursing (1989) ve Nishimura ve ark (1988) tarafından yapılan çalışmalar, daha önce Bouvet ve Grimont tarafından tanımlanan *Acinetobacter* genomik türlerinin 12'sine karşılık gelen, *A. radioresistens* adı verilen tür de dahil olmak üzere başka *Acinetobacter* genomik türlerinin tanımlanmasına yol açtı (Bouvet ve Grimont 1986). Bağımsız olarak tanımlanan genomik türlerden bazılarının eşanlamlı oldukları ortaya çıktı. Örneğin, Bouvet ve Jeanjean (14BJ) tarafından tarif edilen *A. lwoffii* ve *Acinetobacter* genomik türleri 9 veya 14, ve Tjernberg ve Ursing (13TU) tarafından tarif edilen *Acinetobacter* genomik türleri 13'tür. Son zamanlarda, 3 insan kökenli *A. parvus*, *A. schindleri* ve *A. ursingii* (Nemec ve ark 2001, Nemec ve ark 2003) ve aktif çamurdan (atık su bitkilerinden izole edilen) 7 tür yani; *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. grimontii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A.*

tandoii ve *A. gernerii*, olmak üzere 10 ilave *Acinetobacter* türü, geçerli olarak tanımlanan genomik türün sayısını 31'e çıkardı (Carr ve ark 2003).

Yukarıda listelenen türlerden dördü, yani *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomic species 3 ve *Acinetobacter* genomic species 13TU'nun, fenotipik özellikleri çok yakından ilişkilidir ve birbirinden ayırt edilmesi zordur. Bu nedenle bu türlere *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* kompleksi olarak atıfta bulunulması önerilmiştir (Gerner-Smidt 1992, Gerner-Smidt ve ark 1991). Ancak *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* kompleksi, klinik bağlamda kullanıldığında yanıltıcı olabilir ve uygun olmayabilir.

Son yayınlarda ise *acinetobacter* türleri sakkarolitik ve asakkarolitik olarak iki farklı gruba ayrılmaktadır.

Çizelge 1.2. *Acinetobacter* türleri (Forbes ve ark 2002).

Sakkarolitik <i>Acinetobacter</i> Türleri		Asakkarolitik <i>Acinetobacter</i> Türleri
Hemolitik	Non-hemolitik	Non-hemolitik
<i>A. alcaligenes</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>A. calcoaceticus</i> subsp. <i>Lwoffii</i>
<i>A. anitratus</i>	<i>A. calcoaceticus</i>	<i>A. johnsonii</i>
<i>A. haemolyticus</i>	<i>A. anitratus</i>	<i>A. junii</i>
	<i>A. calcoaceticus</i> subsp. <i>Anitratus</i>	<i>A. lwoffii</i>

1.1.3. Mikrobiyolojik Özellikler ve Patogenez

Acinetobacter cinsindeki bakteriler, her yerde bulunurlar, kapsüllü, laktoz içermeyen fermentatif, oksidaz-negatif, gram-negatif kokobasillerdir. Enfeksiyonların büyük çoğunluğuna *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. nosocomialis* ve *A. pittii*'den oluşan *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* kompleksi neden olur. *A. baumannii*, diğer *Acinetobacter* türlerine kıyasla çoklu ilaç direncinden ve yüksek mortaliteden sorumlu klinik olarak önemli türlerdir (Doi ve ark 2015). *A. baumannii*, ıslak veya kuru cansız yüzeylerde dört aya kadar hayatta kalabilir (Wendt ve ark 1997) ve hastaları 42 aya kadar kolonize edebilir, salgınlar için endemiklik ve eğilimine neden olabilirler (Marchaim ve ark 2007). Özellikle uzun süreli bakım ve reanimasyon ünitelerinde *A. baumannii* edinimi ve yaygınlaştırılması kaydedilmiştir.

Acinetobacter spp.'sinin başarısının kesin nedeni büyük ölçüde bilinmemektedir. İsmi Yunanca 'akineto' (non-motile, motivasyonsuz) kelimesinden türese de, *A. baumannii* aslında pilli bir araya getiren ve belirli koşullar altında motilite üretebilen ve fomitlere yayılma ve biyofilmler oluşturma kabiliyetine katkıda bulunabilecek birkaç temel hareketlilik genine sahiptir (Mussi ve ark 2010). *A. baumannii*, özellikle basit gelişim gereksinimleri ve insanların doğal bağışıklık aktivitesine karşı dirençleri dahil olmak üzere, hayatta kalma oranını artırabilecek çeşitli özelliklere sahiptir (Peleg ve ark 2012). *Acinetobacter*, genetik materyali edinme ve yeniden düzenleme yeteneğine sahiptir ve bu özellik virülans ve antimikrobiyal direnci artırır. Virülans mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır, ancak dış zar porinleri, yüzey kapsülleri ve lipopolisakarit, demir toplama sistemleri ve düzenleyici proteinleri bulunmaktadır (Doi ve ark 2015).

Toplum kökenli enfeksiyonlar bildirilmiş olsa da *A. baumannii*, öncelikle hastane enfeksiyonlarına neden olur (Davis ve ark 2014). Hastane enfeksiyonları ulusal ve uluslararası düzeyde artmaktadır (Gaynes ve ark 2005, Wisplinghoff ve ark 2004). Küresel olarak, çoklu ilaç dirençli (MDR) *A. baumannii* insidansı Afrika, Asya ve Latin Amerika'da %75, Avrupa ve Orta Doğu'da %90'ı aşmaktadır (Lob ve ark 2016). ABD'de, karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB), 1995 yılında %9'iken 2004 yılında %40'a yükselmiştir (Munoz-Price ve Weinstein 2008). Onbir Latin Amerika ülkesinin katıldığı 2011 yılına ait araştırmada, %85 (Nordmann ve ark 2011) karbapenem direnci ile Türkiye, Yunanistan, İtalya, İspanya ve İngiltere'de içinde olduğu Avrupa Birliği ülkelerinin ortalamasından (%50) daha yüksek direnç oranına sahip oldukları belirlenmiştir (Jones ve ark 2013). Pnömoni en yaygın *A. baumannii* enfeksiyonudur. ABD'deki *A. baumannii* izolatlarının çoğunluğu (%57,6) solunum yolundan, kan dolaşımı (%23,9) ve deri ve yumuşak dokudan (%9,1) oluşur (Queenan ve ark 2012). *A. baumannii*, ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının beşinci nedenidir (Sievert ve ark 2013). *A. baumannii* enfeksiyonu için risk faktörleri arasında hastanede kalış/yoğun bakım süresi uzaması, immünoşüpresyon, invaziv cihazlar ve prosedürler, mekanik ventilasyon ve geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma sayılabilir (Munoz-Price ve Weinstein 2008). *A. baumannii* enfeksiyonları, YBÜ'ler ve uzun süreli bakım kliniklerinde yaşayan, özellikle ventilatöre bağımlı olanlar da dahil olmak üzere immun sistemi zayıflamış hastalarda görülür. *A. baumannii*'ye bağlı bu ciddi enfeksiyonların ölüm oranı,

coğrafi bölgeye ve enfeksiyonun türüne göre değişir; ancak kabaca %30-75'tir (Wenzler ve ark 2017).

1.2. Laboratuvar İdentifikasyonu

1.2.1. Klinik Örneklerden İzolasyon

Acinetobakter türleri, nutrient agar ve triptik soya agar gibi genel amaçlı besiyerlerinde kolaylıkla üretilebilir, ancak amonyum veya nitrat tuzları içeren mineral baz ve bir veya daha fazla karbon kaynağı içeren belirli ortamlar, spesifik amaçlar için kullanılmıştır (Baumann ve ark 1968, Bouvet ve Grimont 1986, Bouvet ve Grimot 1987, Gerner-Smidt ve ark 1991, Juni 1978, Kämpfer ve ark 1993). Bununla birlikte, klinik örneklerden doğrudan izolasyon için, diğer mikroorganizmaların büyümesini bastıran seçici bir ortam kullanmak daha yararlıdır. Safra tuzları, şekerler ve bromokresol mor (Mandel 1964) içeren selektif ve ayırıcı bir ortam, Herellea agar (Difco), ticari olarak temin edilebilir. Bu, çeşitli antibiyotiklerin eklenmesiyle değiştirilmiştir (Holton 1983) ve birkaç Acinetobacter salgın enfeksiyonunun araştırılmasında, ortama antibiyotik ilavesi de yapılmıştır (Allen ve Green 1987, Buisson ve ark 1990). Son zamanlarda seçiciliği farklı özelliklerle birleştiren yeni bir antibiyotik içeren seçici besiyeri tanımlanmıştır ve bu besiyeri Leeds Acinetobacter Medium'dur. Çoğu Acinetobacter'in hem klinik hem de çevresel kaynaklardan izole edilmesi için kullanışlı bir besiyerisidir (Jawad ve ark 1994).

Çevresel tarama için, özellikle Acinetobacter'lerin az sayıda bulunabileceği alanlarda, sıvı zenginleştirme ekimi de yararlı olabilir (Baumann 1968). Seçiciliği sağlamak amacı ile çeşitli mikroorganizmaların bulunduğu kontamine veya flora mikroorganizmaları içeren numuneler için pH değeri 5,5-6,0'ya ayarlanmış, nitrat tuzu içeren bir sıvı besiyeri inokülasyon için kullanılabilir. Kuluçka esnasında şiddetli çalkalama gereklidir, böylece mevcut olan herhangi bir Acinetobacter, herhangi bir psödomonas'tan daha fazla büyür. Sıvı zenginleştirme besiyerinde 24 ile 48 saat inkübasyondan sonra, besiyerindekiler seçici bir besiyeri üzerine ekim yapılır ve herhangi bir Acinetobacter kolonisi belirlenir. Bu yöntem Acinetobacter'leri dışkı numunelerinden (Grehn ve Graevenitz 1978) ve kontamine çevresel örneklerden ayırmak için kullanılmıştır (Dijkshoorn 1987).

Klinik izolatlardan, çoğunlukla genomik türler 2 (*A. baumannii*), 3 veya 13TU, 37°C veya daha yüksek bir seviyede üreyebilir, ancak diğer bazı genomik türler daha düşük sıcaklıklarda üremeyi severler. Ortam sıcaklığının 30°C olması genel bir üreme sıcaklığı olarak önerilmiştir ancak numunenin türüne ve kökenine bağlı olarak daha düşük bir sıcaklık veya yüksek bir sıcaklık kombinasyonu önerilebilir (Hugh 1978).

1.2.2. Morfolojik, Kültürel ve Metabolik Özellikler

Acinetobacter'ler, kısa, tombul, gram-negatif çubuklardır, büyümenin logaritmik fazında tipik olarak 1,0-1,5 ya da 1,5-2,5 µm'dır ancak durağan fazda daha sık kokoid hale gelir. Genellikle eşleşmiş veya kümeleşmiş hücreler oluşur. Hem hücre boyutu hem de hücre düzenindeki değişiklikler, tek bir saf kültür içinde sıklıkla gözlemlenebilir (Baumann ve ark 1968). *Acinetobacter spp.* normal olarak, katı ortam üzerinde pürüzsüz, bazen mukoid, soluk sarı ile grimsi beyaz koloniler oluşturur ancak yayılabilir tarzda kahverengi pigment üreten bazı çevresel suşlar tarif edilmiştir (Pagel ve Seyfried 1976). Koloniler, enterobakterilere kıyasla daha büyüktür. Cinsin tüm üyeleri aerob, oksidaz negatif, katalaz pozitif ve fermentatif değildir. *Acinetobacter* cinslerini benzer bakterilerden ayırt etmek için hızlı bir ön tanı testi görevi gören test oksidaz negatif testidir. Çoğu suş, konvansiyonel nitrat indirgeme tayininde nitratı nitrite indirgeyemez. Bazı klinik izolatlar, özellikle genomik türler 4'e (*A. haemolyticus*) ait olanlar, koyun kanlı agar plakalarında hemoliz gösterebilir. Büyüme faktörü gereksinimlerini gösteren nadir bulunan *Acinetobacter* suşları izole edilmiş olsa da (Baumann ve ark 1968, Warskow ve Juni 1972), çoğu suş, tek bir karbon ve enerji kaynağı içeren basit bir mineral ortamda büyüyebilir. Karbon kaynağı olarak çok çeşitli organik bileşikler kullanabilirler, nispeten az bir suş glikoz kullanabilir ancak tek bir metabolik test, bu cinsin diğer benzer bakterilerden kesin olarak ayrımını sağlamaz (Baumann ve ark 1968).

1.2.3. Tür İdentifikasyonu

Acinetobacter izolatlarının genomik türlere bölünmesi DNA-DNA ilişkisine dayanır. Bir nitroselüloz filtre yöntemi (Johnson ve ark 1970), S1 endonükleaz yöntemi (Bouvet ve Grimont 1986), hidroksiapatit yöntemi (Tjernberg ve Ursing 1989) ve kantitatif bir bakteriyel nokta filtre yöntemi (Tjernberg ve ark 1989) de dahil olmak üzere birçok farklı DNA hibridizasyon yöntemi kullanılmıştır. Son yöntem

muhtemelen en basit yöntemdir, ancak bu yöntemlerin tümü zahmetli ve rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanım için uygun değildir.

Tanımlama matrisinde yer alan 255 suşun sadece 74'ünün DNA-DNA hibridizasyonu ile genomik türe ayrılmış olmasına rağmen, açıklanan ilk 12 genomik türün 11'ini ayırt ettiğini iddia eden 28 fenotipik testin bir planı ilk olarak önerilmiştir (Bouvet ve Grimont 1986). Daha sonra, koyun kanlı agarda glikoz asitlenmesi ve hemoliz bulguları hariç, büyüme sıcaklığı ve karbon kaynağı kullanım testlerinden oluşan 16 testin basitleştirilmiş bir şeması oluşturulmuştur (Beijerinck 1911). Bununla birlikte, DNA-DNA hibridizasyonu (Gerner-Smidt ve ark 1991) ile tespit edilen 198 suş test edildiğinde, suşların sadece %78'i doğru olarak tanımlanmış, yakından ilişkili glikozla asidifiye eden genomik türler 1, 2, 3 ve 13TU (*A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleks)'nin ayırt edilmesi özellikle zor olmuştur. Daha detaylı ve başarılı bir fenotipik tanımlama şeması tarif edilmiştir (Kämpfer ve ark 1993), fakat farklı genomik türlerin açıkça fenotipik tanımlanması için tek veya birkaç test kullanılamaz gibi görünüyor. Ticari identifikasyon açısından, yaygın olarak kullanılan API 20NE sistemi, büyük oranda karbon kaynağı asimilasyon testlerine dayanılarak, 1993 veritabanı sürümünde sadece *A. junii* ve *A. johnsonii* kombinasyonu ile *A. baumannii*, *A. haemolyticus* ve *A. lwoffii*'yi içeriyordu, *A. calcoaceticus* türü ve diğer genomik türler ise hiç dahil edilmemiştir. Bu sistem bazen hassasiyet ve tekrarlanabilirlik ile ilgili problemlere sahiptir (Kropec ve ark 1993) ve genetik türler arasındaki farklar çok az olduğundan güvenilir bir tanımlama gerçekçi görünmemektedir. Aslında, API 20NE sistemini tür tanımlama ile karşılaştıran iki çalışma, DNA-DNA hibridizasyonu ile zayıf bir korelasyon göstermiştir (Horrevorts ve ark 1995, Weernink ve ark 1995). Özellikle klinik olarak ilgili genomik tür 2 (*A. baumannii*), 3 ve 13TU'nun API 20NE ile tanımlanması zordur. Başka bir ticari sistem olan Biolog Identification System, karbon kaynağının oksidasyonunu temel alarak 95 farklı bakteriyi ayırt eder. Bu sistem ile umut verici sonuçlar, DNA-DNA hibridizasyonu ile tanımlanan 129 *Acinetobacter* suşu için elde edilmiştir, ancak veritabanının daha fazla ayırt edici özellikte olması gereklidir (Baumann ve ark 1968). Özgün *Acinetobacter* türleri için fenotipik tanımlama yöntemleri tamamen güvenilir değildir ve bu klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında bir karışıklık nedeni olabilir (Weaver ve Actis 1994).

1.3. Epidemiyoloji

Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türleri ile kolonizasyon veya enfeksiyon için risk faktörleri arasında hastanede kalış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitesinde bulunma, mekanik ventilasyon alınması, kolonizasyon yoğunluğu, antimikrobiyal ajanlara maruz kalma, cerrahi işlemler, invaziv işlemler ve hastalığın temel şiddeti gösterilebilir (Fournier ve Richet 2006, Playford ve ark 2007). Enfeksiyon salgınlarında kaynak genellikle bu bakteriye bağlı yaygın çevre kirliliği gösterilir. Salgın kaynağının araştırılmasında solunum koruma ekipmanı, yara bakımı prosedürleri, nemlendiriciler ve hasta bakım ürünlerine kadar incelenir (Bernards ve ark 2004, Zanetti ve ark 2007). Wilks ve ark. (2006), perdelerde, laringoskop bıçaklarında, hasta kaldırma teçhizatı, kapı kolları, paspaslar ve klavyelerde çok ilaca dirençli bir *Acinetobacter* enfeksiyonuna ilişkin yakın tarihli bir salgın bildirmiştir. Yapılan araştırmalar tıbbi teçhizatlarla, paylaşılan eşyaların dezenfeksiyonuna özel önem verilmesi gerektiğini ve solunum bakımı ve yara bakım prosedürleriyle ilave dikkat gösterilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (Villegas ve Hartstein 2003, Maragakis ve ark 2004, Bernards ve ark 2007). Salgınlarda bir veya daha fazla epidemik *Acinetobacter* klonu sıklıkla endemik suşlarla birlikte bulunur ve bu da bulaş kaynağını tespit etmeyi ve kontrol etmeyi zorlaştırır (Marchaim ve ark 2007, Oteo ve ark 2007).

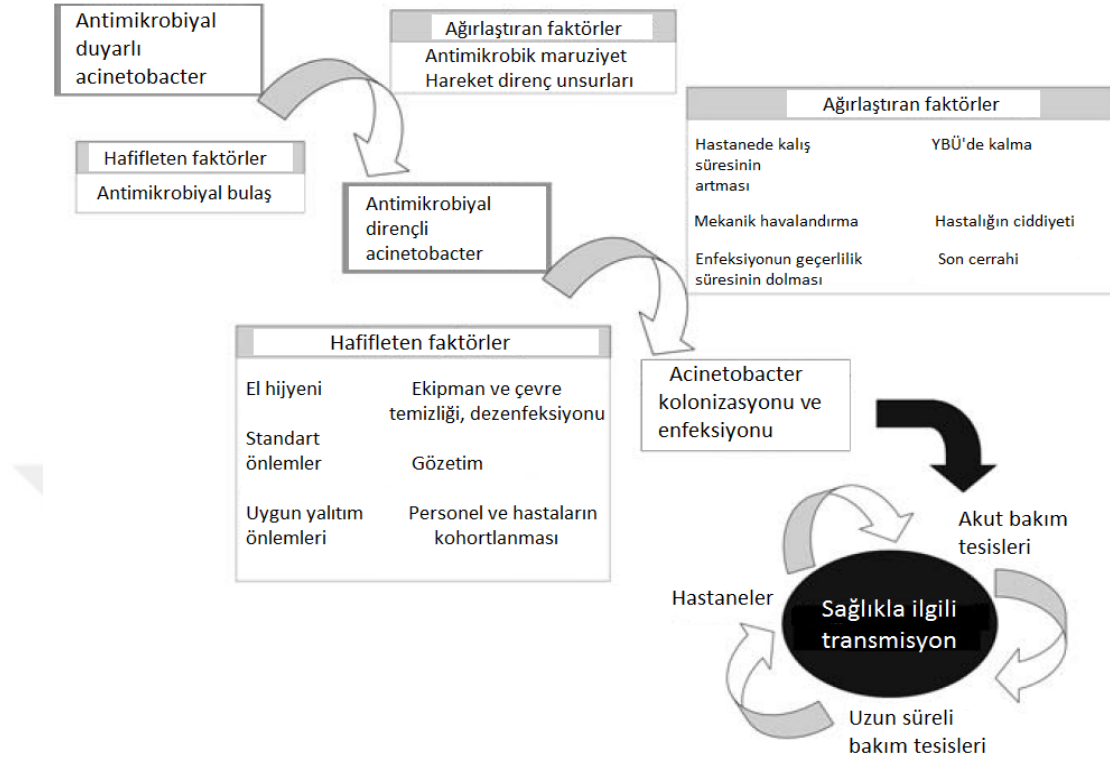
Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu için çeşitli enfeksiyon kontrol ve önleme yöntemleri Çizelge 1.3'de özetlemektedir. Araştırmacılar, el hijyeni, standart önlemler, bariyer önlemleri, çevresel temizlik ve dezenfeksiyon gibi mevcut enfeksiyon kontrol ve önleme standartlarının takviye edilmesinden sonra bulaşmanın kesildiğini bildirmektedirler (Kraniotaki ve ark 2006, Wilks ve ark 2006, Zarrilli ve ark 2007). Bu yöntemler ile bulaşların durdurulmasında hastaların kohortlaması, personel atamaları, aktif gözetim kültürleri ve tüm YBÜ'lerin kapatılması gibi daha zor yöntemler tercih edilir (Podnos ve ark 2001, Urban ve ark 2003, Coelho ve ark 2006, Zanetti ve ark 2007). Başarılı kontrol raporlarının çoğunda çoklu müdahaleler olduğundan her müdahalenin etkinliğini tek tek değerlendirmek güçleşmiştir (Siegel ve ark 2006). Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun bulaşmasını önlemek için çeşitli enfeksiyon kontrol stratejilerinin etkinliği ve maliyet etkinliği hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Lisa ve Trish 2008).

Çizelge 1.3. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun kontrolü ve önlenmesi için yöntemler.

METOT	AÇIKLAMA
Nokta kaynağı kontrolü	Bir nokta kaynağı belirlendiğinde salgın durumunda etkilidir.
Standart önlemler	El hijyenini, doğru ve tutarlı eldiven kullanımını, önlük ve göz korumasının uygun bir şekilde kullanılmasını içerir; Sağlık personeli arasında bildirilen uygunluk genellikle zayıftır.
Korunma önlemleri	İzolasyon odasına girişte sağlık personeli için özel hasta bakım ekipmanı, önlük ve eldiven bulunmalı
Çevresel temizlik ve dezenfeksiyon	Yaygın çevre kirliliği epidemik ortamda sıklıkla bildirilir ve çevresel rezervuarlar muhtemelen endemik yerleşimde de rol oynar
Hastaların kohortlaması	Kolonize olmuş ve enfekte olmuş hastaları belirlenmiş bir birime veya birimin bir bölümüne gruplama
Sağlık personeli kohortlama	Sadece organizma ile kolonize olmuş veya enfekte hastaların bakımını yapacak personelin belirlenmesi
Klinik birim kapatılması	Bulaşı kesmek ve kapsamlı çevre dezenfeksiyonu yapmak için bazı salgın durumlarında gereklidir
Antimikrobiyal bulaşıklık	Yararlı antimikrobik kullanımı teşvik etmek ve direncin ortaya çıkmasını önleme programları
Gözetim	Pasif veya aktif gözetim, enfekte olmuş veya kolonize olmuş hastaları belirleyebilir, böylece müdahaleler uygulanabilir

Bulaşa ek olarak, antimikrobiyal direncin ortaya çıkışı, karbapenemleri veya üçüncü kuşak sefalosporinleri içeren ilaçlar gibi geniş spektrumlu antimikrobiyal terapiden gelen seçici baskılamadan dolayı gerçekleşir (Lee ve ark 2004, Kim ve ark 2007). Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinin ortaya çıkışı üzerine hastalar arasındaki antimikrobik seçici basıncın ve bulaşmanın katkıları bilinmemektedir. Birçok sağlık kuruluşu, endemik suşlar ile yaptıkları çalışmalarda çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'lere bağlı salgınlarda, karmaşık epidemiyolojik profilleri ve çoklu türlerin bir arada bulunmasını gözlemlemişlerdir (Lisa ve Trish 2008). Abbo ve arkadaşları (2005), İsrail'de çok ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu olan 118 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PFGE yöntemi ile 10 farklı tip klon ve ortak bir kaynak saptanamayan çok sayıda küçük hasta kümesi bulmuşlardır. Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu, rehabilitasyonda ve uzun süreli bakım kliniklerinde ikamet eden hastaların yanı sıra akut bakım hastanelerinde de rapor edilmiştir (Bonomo 2000, Mody ve ark 2001). Antimikrobiyal kullanımda seçici basınç, halihazırda kolonize olmuş veya organizma ile enfekte olmuş hastaların varlığı, enfeksiyon kontrol prosedürlerine eksiklik ve duyarlı hastaların varlığı dahil

olmak üzere, sağlık hizmetlerinde çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinin varlığına zemin hazırlayan birkaç faktördür (Siegel ve ark 2006) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 Çoklu ve yaygın ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinin ortaya çıkmasına ve bulaşmasına neden olan faktörler.

Enfeksiyon salgınlarını belirlemek ve çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerinin kurumlar arası, bölgesel ve uluslararası yayılımının suş bazında belirleyip takip edip izlemek için PFGE veya başka moleküler bazlı yöntemler kullanılabilir (Cornaglia ve ark 2007, Nemec ve ark 2004). Nemec ve ark (2004) Batı Avrupa'da *Acinetobacter* izolatlarının genetik ilişkisini göstermek için ribotiplendirme ve amplifiye fragman boy polimorfizmlerini kullanmışlardır. Araştırmacılar, New York, Arjantin, Birleşik Krallık ve İber Yarımadası gibi yerel bölgelerdeki hastanelerde karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun kurumlar arası yayılımı PFGE yöntemi ile tespit etmişlerdir (Manikal ve ark 2000, Da Silva ve ark 2004). Yine Gales ve ark (2004) Brezilya ve Arjantin arasındaki *Acinetobacter* salgınında klonal yayılımı göstermek için PFGE'yi kullanmışlardır.

Irak ve Afganistan'daki çatışmalar sırasında travmatik yaralanmalara sahip askeri personel arasında çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'e bağlı derin yara enfeksiyonları, osteomyelit, solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi rapor

edilmiştir (Davis ve ark 2005, Hawley ve ark 2007). Teorilerde daha önce kolonize olmuş askerlerden ya da travmatik yaralanma sırasında yerel topraktan ya da sudan enfeksiyon etkeninin kazanıldığı ifade edilsede sağlıklı askerler, toprak örnekleri, su numuneleri ya da yeni yaralardan alınan örneklerden izole edilen genotip çalışması bu teoriyi desteklememektedir (Murray ve ark 2006, Yun ve ark 2006, Griffith ve ark 2007, Scott ve ark 2007). Mevcut literatürde, bu enfeksiyonların sağlık bakımıyla ilişkili olduğu ve bakterinin stabilizasyon, acil tedavi ve tahliye süreçlerinde askerler tarafından tıbbi tesislerde edinildiğini ileri sürülmektedir (Davis ve ark 2005, Griffith ve ark 2006, Huier ve ark 2006, Yun ve ark 2006, Scott ve ark 2007, Tien ve ark 2007). Yüksek mortaliteye sahip çok ilaca dirençli *Acinetobacter* suşlarının hastanelerde yaygın görülmesi endişe kaynağıdır (Huier ve ark 2006, Jones ve ark 2006, Turton ve ark 2006).

1.4. Direnç Mekanizması

1970'lerde *A. baumannii* ampicilin ve sefalosporinlere karşı rutin olarak duyarlıydı. 1990'lı yıllara gelindiğinde, karbapenemlere karşı direnç ortaya çıkmış ve şu anki raporlar, kolistin, polimiksin B ve tigesiklin gibi mevcut tüm antimikrobik maddelere dirençli suşları tanımlamaktadır (Cai ve ark 2012). Yeni tanımlamalara göre çoklu ilaç direnci (Multi drug resistant-MDR), *A. baumannii* izolatının en az üç antimikrobiyal grubuna tüm penisilinler ve sefalosporinler (inhibitör kombinasyonları dahil), flurokinolonlar ve aminoglikozitlere dirençli olmasını ifade eder. Yaygın ilaç direnci (Extrem drug resistant-XDR) ise yukarıda tarif edilen antimikrobiyallerin üç sınıfına dirençli olan ve aynı zamanda karbapenemlere karşı dirençli olan izolatları kapsar. Yaygın ilaç dirençli izolatların tigesiklin ve kolistin dirençli olması ise pandrug resistant (PDR) *A. baumannii* olarak tanımlanmaktadır (Manchanda ve ark 2010)

Acinetobacter baumannii'deki ilaç direnci YBÜ'de kalış süresi ve mortaliteyi artıran negatif klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir (Doi ve ark 2015). Çizelge 1.4'te *A. baumannii* 'de yaygın olarak tespit edilen direnç mekanizmalarının bir özeti sunulmaktadır. Diğer gram-negatif patojenlerle karşılaştırıldığında, *A. baumannii*'nin plazmidler, transposonlar ve integronlar yoluyla yeni direnç mekanizmaları edinme kabiliyeti oldukça dikkate değerdir. *A. baumannii*, enzimatik hidroliz, hedef alan değişiklikleri, porin kaybı ve dışarı atım pompaları dahil olmak üzere çok sayıda direnç mekanizması kullanmaktadır. Diğer birçok gram-negatif türün aksine, bu ilaç

direnç mekanizmaları çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında sıklıkla birlikte kullanılır (Potron ve ark 2015).

Ambler Sınıf A genişletilmiş spektrumlu bir β -laktamaz (ESBL) enzimleri, *A. baumannii* gibi fermentize olmayan gram-negatif patojenlerde giderek yaygınlaşmaktadır. Bu türlerde en yaygın olanı PER, VEB ve GES türleridir (Potron ve ark 2015). Bu enzimler tüm dünyada tanımlanmış olup, PER-1 ABD'de en yaygın olanıdır. Ayrıca, aztreonam ve seftazidime karşı amplifiye edilmiş hidrolitik aktiviteye sahip olan GES tipi ESBL'ler, *A. baumannii*'den 2010 yılından itibaren artan bir şekilde rapor edilmiştir (Bonnin ve ark 2011). Tersine, Enterobacteriaceae'de bulunan ortak TEM-, SHV- ve CTX-M tipi ESBL enzimleri, *A. baumannii*'de nadiren tanımlanmıştır. Bu durum, dar spektrumlu plazmid replikasyon özelliklerinin bir sonucu olarak sınırlı yatay gen transferinden kaynaklanıyor olabilir (Potron ve ark 2015). Enterobacteriaceae türünden farklı olarak, KPC enzimleri *A. baumannii*'de nadiren tespit edilmiştir ve ilaç direnci matrisi içerisinde önemli bir role sahip değildir (Poirel ve Nordmann 2006).

Sınıf B metallo- β -laktamaz enzimleri (IMP-, VIM-, SIM- ve NDM- tipi enzimler), artan oranlarda *A. baumannii*'de de tespit edilmiştir. Bu çinko esaslı enzimler β -laktamlara ve karbapenemlere karşı dirençlidir. Klinik olarak mevcut β -laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmemiştir (Poirel ve Nordmann 2006). Seoul imipenemaz (SIM-1) karbapenemaz yalnızca Güney Kore ve Çin'de rapor edildiği halde (Lee ve ark 2005, Zhou ve ark 2011), dünyada *A. baumannii*'de en az 9 farklı IMP tipi saptanmıştır (Uma ve ark 2009, Chiu ve ark 2010). *A. baumannii*'de, başta Çin, Avrupa, Afrika ve Orta Doğu olmak üzere NDM-1 ve NDM-2 tipi enzimler de rapor edilmiştir (Bonnin ve ark 2014).

A. baumannii'nin yaygın olarak antimikrobiyallere karşı kullandığı direncin birincil mekanizmalarından biri Sınıf C β -laktamazlardır. Çok çeşitli AmpC tipi sefalosporinazlar *A. baumannii*'de tanımlanmış ve daha sonra *Acinetobacter* kaynaklı sefalosporinaz (ADC) enzimleri olarak adlandırılmıştır. Önemli olarak, ADC-33 ve ADC-56 gibi ADC varyantlarından bazıları, sefepime hidrolize olmasına izin veren geniş spektrumlara sahipken Enterobacteriaceae'de sıklıkla bulunan vahşi tip AmpC buna izin vermez (Rodriguez-Martinez ve ark 2010, Tian ve ark 2011).

A. baumannii'de karbapenem direncinin ana nedeni, *A. baumannii*'de doğal olarak bulunan bir beta-laktamaz olan D karbapenemaz sınıfıdır yani OXA enzimleridir (OXA-51/66 grubu). OXA-51-like enzimleri çoğu suşta zayıf bir şekilde salınır, bu da karbapenemler de dahil olmak üzere tüm beta-laktamlara duyarlılık üzerindeki düşük etkiyi açıklar. Bu enzimlerin ifadesinde veya salınımında, yapısal genin yukarı akışına *blaISAba1*-like geninin yerleşmesi de gereklidir. Bu yerleşim, *A. baumannii*'de karbapenem direncine yol açar (Rice 2006). İskoçya'da 1985'te kan kültüründen elde edilen klinik bir *A. baumannii* izolatında, *blaOXA-23*-like genine bağlı OXA-23 serin karbapenemazın ilk tanımı yapılmıştır ve bu enzimlerin çeşitli varyantları, İspanya, Fransa, Japonya, Singapur, Çin, Brezilya, Küba ve Kuveyt'te de rapor edilmiştir (Afzal-Shah ve ark 2001, Brown ve Amyes 2006, Heritier ve ark 2005). Gen dizi homolojisine dayanarak tek başına OXA karbapenemazlar; *blaOXA-23*-like (*OXA-27* ve *OXA-49*'ı içerir), *blaOXA-(24)-40*-like (*OXA-25*, *OXA-26* ve *OXA-40*'ı içerir) ve *blaOXA-58*-like şeklinde kümelere ayrılabilirler (Poirel ve Nordmann 2006, Walther-Rasmussen ve Hoiby 2006, Poirel ve ark 2007). *blaOXA-23*-like geni, hem kromozomal hem de plazmid aracılı olabilir ve neredeyse her *A. baumannii*'de bulunur. OXA-23 benzeri enzimler, İngiltere, Doğu Asya ve Güney Amerika'da toplanan salgın suşları dahil olmak üzere 1985'ten sonraki türlerde tekrar tekrar bulunmuştur. İngiltere'de şu anda yaygın olan çok dirençli bir klonda mevcuttur (Coelho ve ark 2006). OXA-23 enzimi çok yaygındır ve yaşanmış tüm kıtalarda tanımlanmıştır (Poirel ve ark 2006). *blaOXA-24*-like geni ise, kromozomal olabilir veya plazmid aracılı genler yoluyla da kodlanabilir, ancak bunlar genellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri ile sınırlıdır ve yayınlanan raporlara göre *blaOXA-23*-like geninden daha az yaygındır (Suarez ve ark 2005). *blaOXA-58*-like geni ilk olarak Fransa'dan izole edilen *A.baumannii* izolatlarında tanımlanmıştır ancak daha sonra, dünya genelinde son sekiz ile on yıldır ortaya çıkmış olabileceği kabul edilmiştir (Coelho ve ark 2006).

Acinetobacter baumannii ayrıca direnç-nodülasyon-hücre bölme sistemi gibi kompleks akış sistemleri yoluyla aminoglikozidlere, florokinolonlara, tetrasiklinlere ve trimetoprimlere karşı direnç gösterme kabiliyetine sahiptir (Magnet ve ark 2001, Rumbo ve ark 2013). Tigesiklin *A. baumannii*'ye karşı in vitro aktivite sürdürür ve dirençli izolatların olduğu durumlarda direniş mekanizmaları muhtemelen dışarı atım pompalarından kaynaklanmaktadır. Kolistine karşı direnç tanımlanmıştır ve yaygın

olarak, lipopolisakkarid (LPS) lipid A bileşeninin değişimi (Beceiro ve ark 2011) ya da LPS üretiminin tamamen kaybından dolayı (Moffatt ve ark 2010) oluşan direnç mekanizmaları tarif edilmeye başlanmıştır (Girardello ve ark 2017).

Çizelge 1.4. *Acinetobacter baumannii*'de yaygın direnç mekanizmaları (Wenzler ve ark 2017).

Mekanizma	Tip	Direnç
PER	Kazanılmış, Uzatılmış spektrumlu β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar
VEB	Kazanılmış, Uzatılmış spektrumlu β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar
GES	Kazanılmış, Uzatılmış spektrumlu β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar
TEM	Kazanılmış serin β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, sulbaktam
IMP	Kazanılmış metalo- β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, karbapenems, β -laktamaz inhibitörleri
SIM	Kazanılmış metalo- β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, karbapenems, β -laktamaz inhibitörleri
NDM	Kazanılmış metalo- β -laktamaz	Penisilinler, sefalosporinler, karbapenems, β -laktamaz inhibitörleri
ADC	AmpC β -laktamaz	Aminopenisilinler, β -laktamaz inhibitörleri, oksiminosefalosporinler, sefamisinler
-ADC-33	AmpC β -laktamaz	Aminopenisilinler, β -laktamaz inhibitörleri, oksiminosefalosporinler, sefamisinler
-ADC-56	AmpC β -laktamaz	Aminopenisilinler, β -laktamaz inhibitörleri, oksiminosefalosporinler, sefamisinler
OXA	Serin karbapenemaz	Oksasilin, klavulanat, sulbaktam, tazobaktam
AdeABC	Direnç-nodülasyon-hücre bölünmüş Akış pompası	Aminoglikozitler, florokinolonlar, tetrasiklinler, trimetoprim
Tet	Akış pompası	Tetrasiklinler, tigesiklin
PmrAB	İki bileşenli düzenleyici sistem değişiklikleri	Polimiksinler
LpxA,LpxC,LpxD	LPS üretimi kaybı	Polimiksinler
ArmA	16S RNA metil transferaz	Aminoglikozitler
GyrA	DNA gyrase değişiklikleri	Florokinolonlar
ParC	DNA topoisomerase IV alterations	Fluoroquinolones
RpoB	RNA polimeraz değişiklikleri	Rifampinin

Dünyada, gyrA ve parC genlerinin kinolon direncini belirleyen bölgelerdeki mutasyonlar ve/veya dışarı atım pompaların aşırı salınımı nedeniyle (Peleg ve ark 2012) *A. baumannii*'nin fluorokinolona duyarlılık oranı %30'un altındadır (Lob ve ark

2016). Birçok ülkede aminoglikozidlere karşı *A. baumannii*'nin direnç %60'ı aşmaktadır ve esas olarak, ArmA gibi aminoglikozid yapısını değiştirici (modifiye edici) enzimlerin üretilmesinden ya da dışarı atım pompalardan kaynaklanmaktadır. Rifampin direncinin altında yatan ana mekanizma hedef proteindeki amino asitlerin yer değiştirmesidir, rpoB geninde tek bir mutasyon yoluyla görülür (Wenzler ve ark 2017).

1.5. *Acinetobacter* Enfeksiyonları ve Tedavisi

Kolonize hastalardan *Acinetobacter* izolasyonu spesifik bir tedavi gerektirmez. Aksine, *A. baumannii*'ye bağlı herhangi bir nozokomiyal enfeksiyonda, patojene karşı yapılan duyarlılık testine göre antimikrobiyal tedavi uygulanır. Genel tedavi seçenekleri arasında seftazidim, karbapenemler, sulbaktam, piperacillin/tazobaktam, aminoglikozidler, kinolonlar (örn. levofloksasin), sefepim, E ve B polimiksinleri, minosiklin, doksisisiklin ve tigesiklin yer alır (Araj ve Ibrahim 2008, Patzer ve ark 2008, Zhanel ve ark 2008, Máder ve ark 2009). Öte yandan, *A. baumannii* suşlarının çoğunun penisilinler, ampisilin, karbenisilin, makrolidler, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, siprofloksasin ve kloramfenikol gibi birkaç antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli olduğu bilinmektedir. Dahası, antimikrobiyal tedavide önemli bir seçenek olan aminoglikozidlere karşı da direnç artmaktadır. Yapılan bir çalışmada Asya ve Avrupa ülkelerinde *Acinetobacter* izolatlarının, aminoglikozidlere ve piperasilin/tazobaktamlara karşı direnç oranları Birleşik Devletleri'nden daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Falagas ve ark 2008). Florokinolonlara direnç tedavi sırasında bildirilmiştir ve bu da dışarı atım pompalarına bağlanmıştır. Ayrıca bu pompaları aracı olarak kullanan diğer ilaç sınıflarına da karşı artan direnç görülmüştür (Perichon ve ark 2008). Bu nedenle, çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için nispeten az antibiyotik bulunmaktadır, çünkü bu patojen antibiyotiklere maruz kalmanın bir sonucu olarak çoklu ve yaygın ilaç dirençli bakteriyi kazanmaktadır (Falagas ve Michalopoulos 2010).

Sulbaktam çoklu ve yaygın ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi için bir seçenektir. Sulbaktam, birçok çoklu ve yaygın ilaç dirençli *Acinetobacter* suşuna penisilin bağlayıcı proteinlere olan yakınlığına bağlı olarak spesifik intrensek bakterisidal in vitro aktiviteye sahip β -laktamaz inhibitörüdür. Sulbaktamın yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir. Sulbaktam'ın orta düzeyde imipenem

direncine sahip *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır. β -laktam ajanının varlığı, sulbaktamın aktivitesini arttırmaz. Birçok ülkede sulbaktam piyasada sadece ampisilin ile kombinasyon halinde mevcuttur. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda her 6 saatte bir sabit 2:1 ampisilin/sulbaktam oranı verilir (Rafailidis ve ark 2007). Daha önce yapılan çalışmalar, çok ilaca dirençli olanlar da dahil olmak üzere, *A. baumannii* izolatlarının sulbaktam veya ampisilin-sulbaktam kombinasyonunun in vitro duyarlılık oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (Frank ve Daschner 1989, Suh ve ark 1995). Ampisilin-sulbaktam kombinasyonu, *A. baumannii* suşlarının bu ilaca duyarlılığı nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonlar için etkili ve ucuz bir tedavi olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, son araştırmalarda, sulbaktamın *A. baumannii* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesi, özellikle karbapenem'e dirençli izolatlarda azalmıştır (Betrosian ve ark 2008, Karageorgopoulos ve Falagas 2008, Oliveira ve ark 2008). Sulbaktam, yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının oldukça küçük bir bölümüne karşı duyarlı olarak bulunmuştur (Falagas ve Michalopoulos 2010).

A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisi için karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem) tedavinin başlıca dayanaklarıdır, ancak karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının son yıllarda giderek daha fazla olduğu ve mevcut tedavi seçeneklerinin azaldığı bildirilmiştir (Mushtaq ve ark 2004, Jones ve ark 2005, Falagas ve ark 2007).

Diğer tedavi seçenekleri arasında polimiksinler, tigesiklin ve aminoglikozitler bulunur (Bassetti ve ark 2008). Çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi etmek için polimiksin E (kolistin) ve polimiksin B kullanılmıştır (Levin ve ark 1999, Montero ve ark 2002). Çoklu ilaç dirençli organizmaları için polimiksinlerin etkisini araştıran klinik çalışmaların çoğunda, polimiksin B'den ziyade kolistin daha etkili saptanmıştır (Kallel ve ark 2006). Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarının önemli bir kısmı sadece polimiksinlere duyarlıdır. Çoklu ilaç dirençli gram negatif basillerin ortaya çıkışı son yıllarda polimiksinleri kullanıma sokmuştur. Son zamanlarda, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'ye bağlı hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için, birçok YBÜ'de intravenöz kolistin uygulanmıştır. Katyonik bir polipeptid olan kolistin, birçok gram negatif basile karşı spesifik aktiviteye sahip güçlü bir antimikrobiyal ajandır. Normal böbrek

fonksiyonlarına sahip hastalarda kolistin dozajı 2,5-5,0 mg/kg/gün aralığında; genellikle günde üç kez uygulanır. Birçok çalışma çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarına bağlı olarak hastane enfeksiyonlarının tedavisinde intravenöz kolistin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmıştır (Argyris ve Matthew 2010).

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı etkili ajanlar arasında yer alan antibiyotikler arasında yeni bir glisilsiklin antibiyotiği olan tigesiklin dikkat çekicidir. Yapılan in vitro çalışmalarda *A. baumannii*'nin tigesikline yüksek oranda duyarlılık göstermesine karşın, klinik kanıt hala eksiktir (Karageorgopoulos ve Falagas 2008). Tigesiklin, *A. baumannii*'nin çoklu klinik izolatlarına, hatta minosiklin ve imipenem dirençli suşlara karşı mükemmel in vitro etkinlik göstermiştir (Waites ve ark 2006, Jones ve ark 2007). Tigesiklin, genellikle kombinasyonların bir parçası olarak, hastane kökenli çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi için uygulanmıştır (Giamarellou ve Poulakou 2009). Bunun yanında tigesiklinin sadece komplike karın içi, cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları için Food and Drug Administration (FDA) onayı aldığı unutulmamalıdır.

Tigesiklinin imipenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarına karşı sürekli olarak etkin olamayabileceğini gösteren birçok yeni rapor vardır (Argyris ve Matthew 2010). Buna ek olarak, tigesikline dirençli *Acinetobacter* izolatlarını bildiren başka çalışmalar da vardır (Navon-Venezia ve ark 2007, Peleg ve ark 2007). *A. baumannii* suşlarında tigesiklinde direnç gelişimi, bunun *Acinetobacter* izolatlarına karşı etkili diğer antimikrobik ajanlarla birlikte kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca, tigesiklin tedavisi ile zayıf klinik veya mikrobiyolojik sonuçlara işaret eden bazı yeni klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklinin önerilebilmesi için klinik çalışmalardan elde edilen daha ileri veriler gereklidir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklinin kullanımıyla ilgili iki yeni araştırmada, tigesiklinin bu enfeksiyonların tedavisinde önerilebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu sonucuna varmıştır (Gordon ve Wareham 2009).

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'nin çeşitli sinerjistik kombinasyonlara in vitro duyarlılığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Motaouakkil ve ark 2006, Bassetti ve ark 2008). Çalışmalar çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'in karbapenem, kolistin, rifampin, piperacillin/tazobaktam ve ampisilin/sulbaktam gibi çeşitli

sinerjistik kombinasyonlara in vitro duyarlılığını ortaya koymuştur (Higgins ve ark 2004, Yoon ve ark 2004, Rahal 2006). Karbapenemler genellikle bir aminoglikozid veya kolistin ile kombinasyon halinde kullanılır, çünkü bunlar sinerjik bir etki sergiler (Petrosillo ve ark 2008). Birçok antimikrobiyal (ör., karbapenem, sülbaktam, tigesiklin) bir aminoglikozid, kolistin veya rifampin ile kombine edildiğinde bakterisidal sinerji oluşturur. Bu terapötik maddeler, *A. baumannii* enfeksiyonlarına karşı in vitro sinerjizm göstermiştir. β -laktam ajanlar ile yapılan kombinasyon tedavileri, sinerjiye katkıda bulunmamıştır. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisinin, *Acinetobacter* enfeksiyonlarında monoterapiden daha etkili olup olmadığı net değildir (Souli ve ark 2008). Hastanın önemli komorbiditesi yoksa yani eşlik eden başka bir enfeksiyon yok ise, monoterapinin yeterli olabileceği düşünülmektedir (Luna ve Aruj 2007).

Son zamanlarda elde edilen raporların *A. baumannii*'nin faj tedavisine duyarlı olduğuna dikkat çekilmektedir. *Acinetobacter spp*'sine yönelik bir faj hem in vitro hem de in vivo belirgin litik bir etkinlik göstermiştir (Marsuzaki ve ark 2005, Brussow 2007). Bununla birlikte, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisi üzerine randomize ve kontrollü bir çalışma bulunmadığını belirtmek gerekir (Murray 2005).

1.5.1. Kan Akımı Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonlarında *A. baumannii*'ye bağlı kan akımı (bakteriyemi) enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili veriler nispeten sınırlıdır. Yalnız karbapenemler veya diğer antimikrobiyal ajanlar (örneğin polimiksinler, sulbaktam veya aminoglikosidler) pek çok YBÜ'de bu bakteriye bağlı enfeksiyonlarda aktif tercih edilen antimikrobiyal ajanlar olduklarından, *A. baumannii*'ye bağlı bakteriyemi enfeksiyonlarının tedavisi için de tercih edilen terapötik ajanlar olarak görülmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda, *A. baumannii*'nin karbapenem dirençli suşlarına bağlı bakteriyemi enfeksiyonları dünya çapında bildirilmiştir (Pournaras ve ark 2006, Wroblewska ve ark 2006).

Levin ve arkadaşları, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* bakteriyemiden muzdarip hastalarda, yüksek dozda ampicilin-sulbaktam uygulayarak nispeten iyi sonuçlar aldıklarını ifade ettiler. Bununla birlikte, 30 günlük genel mortalite oranının (%49) yüksek olduğunu gözlemlediler (Levin ve ark 2003).

Polimiksinler hala *Acinetobacter* bakteriyemisinin tedavisinde güvenilir antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır (Michalopoulos ve Falagas 2008). Bu konuda yapılan retrospektif bir çalışmada, Kopterides ve arkadaşları 39 bakteriyemili hastadan izole ettikleri *A. baumannii* suşlarının 25'inin (%64) sadece kolistine duyarlı; 14 suşun (%36) ise hem kolistine hem de karbapeneme duyarlı olduklarını belirlemişlerdir. Mortalite, sırasıyla iki gruptaki hastalar için %56 (14/25) ve %35,7 (5/14) ($P = 0.22$) (Kopterides ve ark 2007).

Yakın tarihli bir araştırmada, *A. baumannii* bakteriyemi ve kontrol hastaları için hayatta kalma eğrileri 30 günlük mortalite açısından anlamlı fark göstermemiştir. Ancak, *A. baumannii* bakteriyemi enfeksiyonu olan hastaların ortalama YBÜ ve hastanede kalış süreleri ile ortalama hastane maliyeti önemli derecede artmıştır (Jang ve ark 2009). Başka bir çalışmada ise, imipenem dirençli *Acinetobacter* bakteriyemi hastalarının 30 günlük mortalite oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Argyris ve Matthew 2010).

Kwon ve arkadaşları, imipenem-dirençli *Acinetobacter* bakteriyemisi olan 40 hasta ile imipenem-duyarlı *Acinetobacter* bakteriyemisi olan 40 hastayı eşleştirmişler ve her iki gruptaki 30 günlük mortalite oranlarını, hastalığın şiddeti ile ilgili benzer klinik özellikleri incelemiştir. İlk kontrol grubun yani imipenem dirençli grubun mortalite oranı duyarlı gruba göre daha yüksektir. Uygun kombine edilmemiş antimikrobiyal tedavi kullanılan hastalarda imipenem direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Kombinasyon tedavisindeki uyumsuzluğa bağlı olgularda 30 günlük mortalite oranı da daha yüksektir (Kwon ve ark 2007).

Acinetobacter spp'sinin, özellikle çoklu veya yaygın ilaç dirençli suşlarını içeren ciddi enfeksiyonların tedavi stratejilerinin, esas olarak, vaka sunumları, olgu serileri veya küçük gözlemsel çalışmalara dayandığını vurgulamalıyız. Kombinasyon antimikrobik tedavi uygulaması, özellikle çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'ye bağlı bakteriyemi durumunda, enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılır (Gilad ve Carmeli 2008). Tedavi süresi genellikle diğer gram negatif basillerin neden olduğu diğer hastane enfeksiyonlarına benzer. Tedavi antimikrobiyal test sonucu çıkana kadar büyük ölçüde ampiriktir ve çoğunlukla hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Bununla birlikte, erken uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması *A. baumannii* bakteriyemi hastalarının hayatta kalması üzerine etkisi belirtilmiştir (Erbay ve ark 2009).

1.5.2. Solunum Yolu Enfeksiyonları

Acinetobacter spp'ye bağı yoğun bakım ünitesinden edinilen pnömoni ataklarının oranı son on yılda artmıştır (Gaynes ve Edwards 2005). Bazı YBÜ'lerde ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) hastalarda yaygın bir patojen olan *Acinetobacter spp.* tedavisinde tercih edilen birinci basamak ilaçlar; kinolonlar, aminoglikozidler, sefalosporinler ve antipsödomonal penisilinler gibi ilaçlara dirençli hale gelmiştir. Özellikle VAP hastalarının tedavi stratejisi her zaman kültür sonuçları ve duyarlılık üzerine kurulu olsada, sulbaktam, piperacillin/tazobaktam, sefepim, aminoglikosidler, karbapenemler, polimiksinler, tetrasiklinler ve tigesiklini güvenilir tedavi seçenekleridir (Wood ve ark 2005, Lorente ve ark 2009).

Sulbaktam, *A. baumannii*'ye karşı iyi in vitro etkinliğe sahiptir; bu nedenle, ampisilin ile sulbaktam kombinasyonu VAP'lı hastalarda iyi bir tedavi alternatifi olabilmektedir. *A. baumannii*'ye bağı VAP'lı kritik hastalığı olan travma hastalarında imipenem/silastatin ve ampisilin/sulbaktam'ın etkinliğini karşılaştıran retrospektif bir çalışmanın sonucunda tedavi etkinliğinin benzer olduğu belirlenmiştir. Farklı tedavi ilaç kombinasyonları uygulanan bu gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak, mekanik havalandırma süresi veya YBÜ uzunluğu veya hastanede kalma açısından anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (Wood ve ark 2002). Sulbaktam ile yapılan diğr bir çalışmada Betrosian ve arkadaşları, MDR *A. baumannii* VAP'lı kritik hastalığı olan hastalar için, her ikisi de intravenöz olarak uygulanan kolistin (8 saatte bir 3 milyon IU) ve yüksek doz ampisilin-sulbaktam (her 8 saatte bir 9 g)'ın, karşılaştırılabilir düzeyde güvenli ve etkili tedaviler olduğunu göstermişlerdir (Betrosian ve ark 2008).

Özellikle yoğun bakım merkezlerinde başta *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olmak üzere, çoklu ilaç direncine bağı gram negatif bakterilerin neden olduğu nozokomiyal pnömoni veya VAP hastalarının tedavisinde, intravenöz ve aerosol form polimiksinler (çoğunlukla kolistin) son 5 yıldır kullanılmaktadır (Falagas ve ark 2006). Prospektif bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'ye bağı olarak VAP tedavisinde, kolistin ile imipenem-silastatin'in etkinliğini karşılaştırılmıştır. Her iki grupta vakaların %57'sinde klinik olarak tedavi görmüştür. VAP ile ilişkili mortalite oranı, kolistin grubunda 38, imipenem grubunda %35,7; her iki grupta da

hastane içi mortalite oranı yüksektir (sırasıyla %61,9 ve %64,2) (Garnacho-Montero ve ark 2003).

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* veya *P. aeruginosa*'nın neden olduğu VAP tedavisinde imipenem ile kolistinın güvenirliliğinin ve etkinliğinin karşılaştırıldığında eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışmasında, her iki grupta da olumlu klinik yanıt (kolistin grubunda %75, imipenem grubunda %71,7) ortaya çıkmıştır (Kallel ve ark 2007). Pintado ve arkadaşları pnömonili vakalarında olduğu çoklu ilaç dirençli gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde damar içine sodyum sülfat verilmesi durumunda iyi klinik sonuçlar (*Acinetobacter spp.* %50) bildirmişlerdir (Pintado ve ark 2008). Diğer bir çalışmada ise çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının, özellikle pnömoninin tedavisinde kolistin ve rifampin kombinasyonu ile iyi klinik sonuçlar aldıklarını ifade etmişlerdir (Waites ve ark 2006). Yakın tarihli bir çalışmada, Falagas ve arkadaşları, çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteri kaynaklı pnömoni veya bakteriyemili 258 yoğun bakım hastasında monoterapi ve kombinasyon tedavilerini araştırmışlardır. Çalışmada vakaların çoğunluğunun (%65,9) *A. baumannii* kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Özellikle kolistin monoterapisi veya kolistin-meropenem kombinasyonu alan hastalarda daha başarılı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Enfeksiyon tedavi oranı %79,1 olarak belirlenirken, bu hastaların %10'unda nefrotoksisite saptanmıştır (Falagas ve ark 2010).

Kolistin etkinliğinin araştırıldığı başka bir araştırmada Gounden ve arkadaşları YBÜ yatan çoğunlukla VAP veya bakteriyemi hastalarda yapılan küçük bir retrospektif kohort çalışması planlamışlardır. Önceki çalışmaların aksine araştırmacılar kolistin grubunu tobramisin ile karşılaştırdıklarında hastane kaynaklı mortalitenin daha yüksek (sırasıyla %50 - %28,1) olduğunu bildirmişlerdir (Gounden ve ark 2009).

Son literatürler, intravenöz ve inhalasyon yoluyla uygulanan kolistinın, bakteriyemili ya da bakteriyemi bulunmayan VAP'lı hastaların tedavisinde belirgin bir etkililiğe sahip olduğunu düşündürmektedir (Michalopoulos ve ark 2005, Michalopoulos ve ark 2008). Aerosolize kolistin, hastane enfeksiyonuna bağlı pnömoni veya VAP tedavisinde faydalı ve güvenli ek terapötik bir tedavi seçeneği olabilir. VAP tedavisinde inhale kolistin'in ana yan etkisi bronkokonstriksiyon olup, esas olarak kistik fibrozisli hastalarda görülür (Alothman ve ark 2005).

Acinetobacter baumannii'de kolistin heteroresistansı bildirilmiştir, ancak klinik iyileşmeye ve antimikrobiyal tedaviye olan etkisi henüz gösterilememiştir (Li ve ark 2006). Bununla birlikte, bazı merkezlerden yüksek seviyede kolistin direnci bildirilmiştir (Ko ve ark 2007, Tan ve ark 2007, Hawley ve ark 2008). Bu gözlemler, bu bileşiklerin dikkatli kullanılmasının önemini vurgulamak ve kolistin kullanımından önce daha ayrıntılı klinik ve farmakolojik araştırmalara ihtiyaç gerekliliğini göstermektedir.

1.5.3. CNS Enfeksiyonları

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarından *Acinetobacter* menenjit, özellikle postop dönemde karşılaşılan ve %15'i aşan mortalitesi ile ciddi bir klinik vaka haline gelmiştir (Kim ve ark 2009). Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* menenjit ve/veya ventrikülit, antibiyotiklerin beyin-omurilik sıvısına sınırlı nüfuz etmesi nedeniyle zor tedavi edilebilir bir problem olmaya devam etmektedir. Literatürdeki sistematik bir derlemede, hem çocuklukta hem de erişkinlerde gram negatif menenjitin 64 atağı intravenöz ve/veya intraventriküler veya intratekal yolla uygulanan polimiksinlerle tedavi edilmiştir. *Acinetobacter spp.* kaynaklı CNS enfeksiyonlarının 11'inden 10'unda (%91) iyileşme sağlanmıştır. Polimiksin intraventriküler veya intratekal yolla uygulanan en yaygın komplikasyon meningeal irritasyondur (Falagas ve ark 2007). İntraventriküler kolistimetat sodyum, karbapeneme dirençli *A. baumannii* nedeniyle ventrikülit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. İntravenöz ve intratekal kolistin ile kombine tedavi, hastane enfeksiyonuna bağlı *Acinetobacter* menenjit tedavisinde yararlı ve güvenli bir seçenektir (Rodríguez Guardado ve ark 2008).

Çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii*'nin yol açtığı hastane kaynaklı menenjit ile ilgili olarak, ampicilin-sulbaktam veya diğer antibiyotiklerin kullanımıyla ilgili mevcut klinik deneyim sınırlıdır (Kendirli ve ark 2004). Birçok çalışma kolistin intravenöz, intraventriküler veya intratekal yolla uygulandığı zaman başarılı klinik ve mikrobiyolojik sonucu olduğunu bildirmektedir (Dalgic ve ark 2009). Bununla birlikte özellikle de çocuklarda kombine intravenöz ve intraventriküler/intratekal kolistin uygulamasının farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* CNS enfeksiyonlarına karşı tedavi seçenekleri sınırlı görünmektedir (Argyris ve Matthew 2010).

1.5.4. İdrar Yolu Enfeksiyonları

Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonları ve/veya ürosepsisin tedavisinde yaygın olarak kullanılan birkaç antibiyotiğe karşı direnç sıklıkla son literatürlerde bildirilmektedir (Ashour ve El-Sharif 2009). Bu çoklu ilaç dirençli suşları için seçilen antimikrobik ajanlar karbapenemler ve polimiksinler olarak kalmaktadır. Tedavide kolistin çoğunlukla tek başına veya rifampisin ile kombinasyon halinde verilmektedir. (Maviglia ve ark 2009). Çoklu antimikrobiyal direnç varlığı özellikle izolatların karbapenemlere dirençli olması durumunda, *Acinetobacter* ile enfekte hastalar için tedavi seçeneklerini büyük ölçüde yetersiz kalmaktadır (Maragakis ve Perl 2008).

1.5.5. Deri ve Yumuşak Doku veya Yara Enfeksiyonları

Çoklu ilaç direncinden kaynaklanan deri ve yumuşak doku ya da yara enfeksiyonları üzerine bildirilen raporlarda *A. baumannii* gibi gram negatif patojenlerin etkinliği son zamanlarda artmaktadır (Tao ve ark 2009). Deri, yumuşak doku veya yara enfeksiyonları, yoğun bakım hastalarında görülür ve sıklıkla ikincil enfeksiyon şeklinde olup sepsis ve kan yolu enfeksiyonlarına eşlik eder. Enfeksiyondan sorumlu mikroorganizmalar çoğunlukla tek bir mikroorganizma değil polimikrobiyaldir.

Tedavide, karbapenemler ve polimiksin dışında, tigesiklin umut verici alternatif bir antimikrobiyaldir. Bununla birlikte, tigesiklin monoterapi olarak uygulandığında, doğal dirençli *Acinetobacter* suşlarının olabileceği ve ayrıca olguda süperenfeksiyon geliştirme riskinin göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmek gerekir (Poulakou ve ark 2009).

1.5.6. Peritonit

Peritonit, periton ve periton boşluğunun inflamasyonunu ifade eder; mikroorganizmalar veya kimyasal maddelerle ya da her ikisi ile birlikte irritasyon sonucunda meydana gelebilir. Sekonder peritonit (SP), intraabdominal bir patolojiye bağlı olarak, gastrointestinal kanal veya genitoüriner organların bütünlüğünün bozulması ve mikrobiyal kirlenme nedeni ile ortaya çıkan akut periton enfeksiyonudur. SP tablosu çoğunlukla gram negatif basillerin baskın olduğu enterik flora kaynaklı polimikrobiyal özellik taşımaktadır. *A. baumannii*'ye bağlı sekonder peritonit, hastane

enfeksiyonlarının önemli bir grubunu oluşturur (Falagas ve ark 2008). Hastane enfeksiyonları tipik olarak dirençli patojenler içerir. Antibiyotik tedavisi için mikrobiyolojik testlere özellikle kültür testlerine yönlendirilmelidir. Tedavide sıklıkla tercih edilecek antibiyotikler karbapenemler (meropenem, imipenem veya doripenem), tigesiklin ve dördüncü nesil sefalosporin veya kolistin gibi antibiyotiklerin bir kombinasyonundan oluşur (Hasper ve ark 2009).

1.6. Tedavide Kullanılan Antibiyotikler

1.6.1. Karbapenemler

Antimikrobiyal direncin artması terapötik seçenekleri kısıtlar ve çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavi rejimlerini karşılaştırmak için tasarlanmış iyi klinik çalışmalar maalesef yetersizdir. Elde edilen veriler in vitro, deneysel hayvan ve gözlemsel çalışmalardır. Direnç gelişmediği sürece karbapenemler tedavide ilk tercih olmaya devam etmektedir. Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama (MYSTIC) gözetim programı, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun tedavisi için imipenem/meropenem karşılaştırılmasında, imipenemin meropenemden daha etkili bir ajan olduğunu göstermişlerdir (Jones ve ark 2004, Jones ve ark 2006). Karbapenem direncinde akış pompaları meropenem'i daha fazla etkileyebilirken, spesifik β -laktamazlar imipenemi daha çok hidrolize eder (Ikonomidis ve ark 2006). Ne yazık ki, karbapenem dirençli *Acinetobacter* izolatları giderek dünya çapında artan oranda bildirilmektedir.

1.6.2. β -Laktamaz İnhibitörleri

β -Laktamaz inhibitörleri, özellikle sulbaktam, birçok *Acinetobacter* suşuna karşı kendine özgü etkiye sahiptir. β -laktam ajanının (örn., Ampisilin) β -laktamaz inhibitörü ile kombinasyonu, aktiviteye veya sinerjiye katkıda bulunmaz (Higgins ve ark 2004, Brauers ve ark 2005). Ciddi *Acinetobacter* enfeksiyonu için sulbaktam ile monoterapi önerilmez. Bununla birlikte Wood ve ark (2002) çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'e bağlı ventilatör ile ilişkili pnömoni 14 hastanın tedavisinde sulbaktamın başarılı bir şekilde kullanıldığını bildirmiş ve sulbaktam ile tedavi edilen hastalar ile imipenem alan hastalar arasında iyileşmede herhangi bir fark olmadığını ifade etmişlerdir. Levin ve ark (2003) karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunu tedavi etmek için ampisilin-sulbaktam kullananlarda %67 iyileşme oranını bildirmiştir. Ancak alınan iyi hasta sonuçları, ciddi olmayan enfeksiyonları

içeren olgu grubunu içeriyordu. Sabit konsantrasyonlarda β -laktam/ β -laktamaz kombinasyonlarının antimikrobiyal duyarlılık testlerinin (örn. Agar dilüsyon veya gradient test ile) sonuçları dikkatle yorumlanmalıdır. Çünkü bir izolat aslında dirençli olduğunda duyarlılık gösterebilir. (Higgins ve ark 2004).

1.6.3. Tigesiklin

Yeni bir glisilsiklin ajan olan tigesiklin, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* türlerine karşı bakteriyostatik aktiviteye sahiptir (Pachon-Ibanez ve ark 2004, Seifert ve ark 2006). Tigesikline karşı yüksek direnç, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* izolatları arasında saptanmıştır. Direncin organizmanın kromozomal kaynaklı atım pompalarını aşırı regüle etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Rice 2006, Insa ve ark 2007, Jones ve ark 2007, Navon-Venezia ve ark 2007, Peleg ve ark 2007, Reid ve ark 2007). Peleg ve ark (2007) başka bir endikasyon için tigesiklin alan iki vakada gelişen, tigesiklin dirençli çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* bakteriyemisini bildirmişlerdir. Yakın tarihli iki yeni çalışmada, tigesikline duyarlılığın azaldığı *Acinetobacter* izolatlarında çok ilâçlı akım pompasının aşırı salınımı belgelenmiştir (Peleg ve ark 2007, Ruzin ve ark 2007). Bu bulgular ve yeterli pik serum konsantrasyonlarının elde edilip edilemeyeceği konusundaki endişeler göz önüne alındığında, en iyi enfeksiyon hastalıklar uzmanı ile istişare içinde saptanan tigesiklin, kurtarma tedavisi için ayrılmıştır (Peleg ve ark 2007).

1.6.4. Aminoglikozitler

Aminoglikozid grubundan tobramisin ve amikasin ilaç dirençli *Acinetobacter* izolatlar için duyarlılığını koruyan terapötik seçeneklerdir. Bu ajanlar genellikle başka bir aktif antimikrobiyal ajan ile birlikte kombine kullanılır. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* izolatlarının çoğu amikasin veya tobramisine orta derecede duyarlılık gösterir. Bu ajan sınıfına karşı gelişen direnç, aminoglikozid değiştiren enzimler veya akış pompa mekanizmaları ile ilişkilidir (Lisa ve ark 2008).

1.6.5. Polimiksin Tedavisi

Dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında, polimiksin B veya polimiksin E (kolistin) kullanımına geri dönüşüm olmuştur (Falagas ve Kasiakou 2005, Li ve ark 2006). Kolistin, bakterinin stoplazma zarının yapısına etki ederek geçirgenliğini artırıp, bakterinin ölümüne yol açar

(Falagas ve Kasiakou 2005). Kolistin, *Acinetobacter* türlerine karşı bakterisidal ve etkisi konsantrasyona bağlıdır (Li ve ark 2006). Muhtemelen dış hücre zarı değişikliği veya dış akım pompası mekanizmalarından kaynaklanan polimiksin karşı direnci bildirilmiştir (Urban ve ark 2001, Falagas ve Kasiakou 2005, Gales ve ark 2006, Li ve ark 2006). Yapılan çalışmalarda, pnömoni, bakteriyemi, sepsis, karın içi enfeksiyon ve MSS enfeksiyonu dahil olmak üzere çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*'e bağlı ciddi enfeksiyonlarda kolistin ile %57-%77 oranında iyileşme bildirmiştir (Levin ve ark 1999, Garnacho-Montero ve ark 2005, Holloway ve ark 2006, Kallel ve ark 2006). Yüksek hassasiyetli farmakokinetik veriler eksik olsada, kolistinin akciğer ve BOS dağılımının olduğu rapor edilmiştir ve klinik sonuçlar çeşitli enfeksiyon türleri için değişiklik gösterir (Levin ve ark 1999). Levin ve arkadaşları (1999), çoklu ilaç dirençli gram-negatif basillere bağlı olarak gelişen pnömonili hastalarda parenteral kolistin tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonucunda %25'den daha düşük bir yanıt oranı bulmuşlardır. Diğer çalışmalarda, çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter*e bağlı ventilatörle ilişkili pnömonide, parenteral kolistin tedavisi ile daha yüksek klinik yanıt oranları (%56-61) bildirmişlerdir (Garnacho-Montero ve ark 2003, Markou ve ark 2003, Kasiakou ve ark 2005, Linden ve Paterson 2006).

Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* menenjitin, parenteral kolistin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgu sunumları vardır, ancak bu durum için klinik yanıt etkinliği hala belirsizdir (Fulnecky ve ark 2005, Katragkou ve Roilides 2005). Birkaç vaka raporunda, Gram negatif bakteriyel menenjitlerin tedavisinde (parenteral tedavi ile birlikte veya parenteral tedavi olmadan) intraventriküler veya intratrakeal polimiksin tedavisi kullanıldığı bildirilmiştir (Benifla ve ark 2004, Katragkou ve Roilides 2005, Al ve ark 2006, Ng ve ark 2006). Son zamanlarda yayınlanan 64 bakteriyel menenjit olgusunu içeren 31 çalışmada tedavi oranı %80 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın birinde *Acinetobacter* menenjiti bulunan 11 hastadan 10'unun (%91) başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde raporlanmıştır. Hastaların çoğu lokal polimiksin tedavisine ilaveten sistemik antimikrobiyal tedavide almıştır. Nörolojik toksisite öncelikli olarak 1970 öncesinde yayınlanan raporlarda ortaya çıkmış ve en yaygın görülen bulgu, doz bağımlı ve geri dönüşümlü görülen meningeal iritasyon olmuştur (Falagas ve ark 2007). Genel olarak, önemli bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, MSS enfeksiyonunun tedavisi için kolistinin etkinliği, güvenliği veya farmakokinetik özellikleri ile ilgili nihai sonuçlar veren yeterli çalışma

bulunmamaktadır (Katragkou ve Roilides 2005). Kolistinin farmakokinetiği, farmakodinamiği ve toksikodinamiği hakkında veriler eksiktir. İlacın serum konsantrasyonlarının ölçülmesiyle ilgili daha önce kullanılan yöntemler, inaktif ön ilaç olan kolistimetat konsantrasyonlarını kolistin konsantrasyonlarından yeterince ayırt edememiştir. Üreticiler arasında, önerilen kolistin dozajı ve kullanılan ölçüm birimleri ile ilgili tutarsızlıklar vardır (Li ve ark 2006). Bu problemler, gerek farmakolojik çalışmalarda gerek ise klinik araştırma çalışmalarında formülasyon ve dozlamaya verilen önemin altını çizmektedir.

1.6.6. Sinerji ve Kombinasyon Tedavisi

Kontrollü klinik araştırmaların eksikliği, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu için sinerji veya kombinasyon tedavisinin rolünü değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Elde edilen verilerin çoğu, kontrolsüz vakalar, hayvan modelleri veya in vitro araştırmalardır. Çalışmaların sonuçları incelendiğinde aynı antimikrobiyal kombinasyonlar için çelişkili sonuçlar göstermektedir. Montero ve ark (2004), fare modeli üzerinde çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter* pnömonisini çalışmışlar ve rifampin ile imipenem, tobramisin veya kolistin kombinasyonlarının en etkili rejimler olduğunu savunmuşlardır. Bununla birlikte, klinik bir pilot çalışmada, karbapeneme dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonunun tedavisinde rifampin artı imipenem kullanımına karşı uyarıda bulunulmuştur. Çünkü araştırmacılar yüksek bir başarısızlık oranı gözlemlemiş ve bu rejimle tedavi edilen hastaların %70'inde rifampin direncinin ortaya çıktığını belgelemişlerdir (Saballs ve ark 2006). Bir kobay modelinde, in vitro sinerji gösterilmesine rağmen imipeneme dirençli pnömoni tedavisinde imipenem ve amikasinin kombinasyonunun, tek başına imipenemden daha kötü olduğu ifade edilmiştir (Bernabeu-Wittel ve ark 2005). İn vitro sinerjinin klinik uyumu halen belirsizliğini korumaktadır. Kombinasyon tedavisi için elde edilen sonuçların çoğu, tek başına parenteral kolistin kullanımı için rapor edilen tedavi oranlarıyla karşılaştırılabilir. Ancak kombinasyon tedavisinde kullanılacak antimikrobiyal ajanların çok çeşitli olması rapor edilen tedavi oranlarıyla kıyaslamayı sınırlamaktadır. Bu nedenle herhangi bir antimikrobiyal kombinasyonun tedavi stratejisinde yararlı olup olmayacağına karar verebilmek için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Li ve ark (2006) yapmış oldukları çalışmada, in vitro olarak incelenen 16 kolistin duyarlı *Acinetobacter* suşunun 15'inin heterorezistans (kolistine karşı farklı seviyelerde direnç gösteren alt popülasyonlar) olduğunu bildirmiştir.

Kolistin varlığında seri pasajların yapılması kolistine dirençli alt popülasyonların oranını arttırdığını raporlamışlardır. Owen ve ark (2007)'da yaptıkları çalışmada in vitro heterorezistans saptamışlardır ve monoterapi sırasında kolistin direncinin oluşmasını engellemek için kombine tedavi uygulanmasını önermişlerdir.

1.7. Moleküler Epidemiyolojik Teknikler

A. baumannii'nin hastanede yayılmasını kontrol etmek için organizmanın potansiyel rezervuarlarını ve bulaşma şekillerini belirlemek gerekir. Salgın suşunun epidemiyolojik olarak ilgisiz *Acinetobacter*lerden ayırt edilmesi için, alttür düzeyindeki izolatların karşılaştırılması gereklidir ve bu amaçla kullanılan yöntemler epidemiyolojik tiplendirme yöntemleri olarak belirlenmiştir. Biyokimyasal profillere (biyotiplendirme), antibiyotik duyarlılık kalıplarına, serolojik reaksiyonlara (serotiplendirme), faj tiplendirmesine ve protein profillerine (Bergogne-Berezin ve Towner 1996) dayanan fenotipik yazım sistemleri tarihsel sırayla plazmid profillemesi de dahil olmak üzere çok sayıda moleküler tiplendirme sistemi ile değiştirilmiştir (Hartstein ve ark 1990, Seifert ve ark 2007); Ribotiplendirme (Gerner-Smidt 1992, Seifert ve Gerner-Smidt 1995, Dijkshoorn ve ark 1996, Brisse ve ark 2007); PFGE (Gouby ve ark 1992, Seifert ve Gerner-Smidt 1995, Bou ve ark 2000); Rasgele çoğaltılan polimorfik DNA analizi (Graser ve ark 1993, Grundmann ve ark 1997, Koeleman ve ark 1998); Tekrarlayan ekstrasjenik palindromik dizi bazlı (REP) PCR (Snelling ve ark 1996, Huys ve ark 2005); AFLP analizi, yüksek çözünürlüklü genetik parmak izi alma yöntemi (Janssen ve Dijkshoorn 1996, Dijkshoorn ve ark 1996, Koeleman 1998); Integrase geni PCR (Koeleman ve ark 2001); Seyrek kısıtlama bölgesi PCR (Yoo ve ark 1999); ve en yakın zamanda MLST (Bartual ve ark 2005) ve multilocus PCR-ESI-MS (Ecker ve ark 2006) 'dır.

1.7.1. Plazmid Analizi

Acinetobacter türlerinin çoğunluğu yerli plazmidleri içerir. Plazmid analizi *A. baumannii* suşlarının epidemiyolojik olarak yazılması için başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Hartstein ve ark 1990, Seifert ve ark 1994, Nemec ve ark 1999) ve plazmid profillemesi, *A. baumannii* grubunun dışındaki *Acinetobacter* türlerinin epidemiyolojisini incelemek için uygulanan az sayıdaki yöntemlerden biridir (Seifert ve ark 1994, Seifert ve ark 1997). Yöntem oldukça sağlam olmasına rağmen, sonuçların yorumlanması, birçok plazmitin kolayca transfer edilebileceği ve

kazanılabileceği ya da kaybolabileceği dikkate alınmalıdır ve bu, *Acinetobacter*lerin epidemiyolojik çalışmaları için daha sağlam moleküler yöntemlerle plasmid profillemesinin değiştirilmesine katkıda bulunmuştur (Peleg ve ark 2008).

1.7.2. Ribotiplendirme

Öncelikle *Acinetobacter*leri, özellikle *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksinin tür seviyesinde tanımlanması için geliştirilmiştir (Gerner-Smidt 1992). Bu yöntemle, saflaştırılmış kromozomal DNA'yı sınırlandırmak için, elektroforez, blotlama ve *E. coli* rRNA'dan türetilmiş bir digoksisijenin-11-UTP etiketli cDNA probu ile hibridizasyon için EcoR1, Cla1 ve Sal1 kullanılarak, *Acinetobacter* epidemiyolojisini araştıran birkaç çalışma suşlarını yazmada kullanmıştır (Nemec ve ark 2004, Griffith ve ark 2006). Bununla birlikte, ribotiplendirmenin ayırmacı gücü sınırlıdır. PFGE ve diğer yöntemler daha az emek gerektirir ve ayırmacı gücü daha fazladır (Seifert ve Gerner-Smidt 1995, Silbert ve ark 2004). PFGE'ye kıyasla, daha ayırt edici ve daha doğru yazma sonuçları, otomatik bir ribotiplendirme sistemi kullanılarak elde edilmiştir (RiboPrinter; DuPont Qualicon, Wilmington, DE) (Brisou ve Prevot 1954, Silbert ve ark 2004, Rhomberg ve ark 2006). Otomatik ribotiplendirme, PFGE'den daha hızlı yazımla sonuçları üretir, ancak moleküler epidemiyoloji araştırmalarını gerçekleştiren birkaç laboratuvarında bulunan pahalı ve yüksek verimlilikte özel ekipman gerektirir (Peleg ve ark 2008).

1.7.3. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

Acinetobacter için Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) tercih edilen referans yöntemidir. Tiplendirme sonucuna ulaşmadan önce birkaç gün süre gerektiren oldukça zahmetli bir yöntemdir, ancak gerekli ekipman yalnızca referans laboratuvarında değil, aynı zamanda hastane laboratuvarlarında da standarttır. Genellikle *ApaI* ve / veya *SmaI* sağlam kromozomal DNA'nın kesimi için kullanılır (Gouby ve ark 1992, Seifert ve Gerner-Smidt 1995, Bou ve ark 2000). Ortaya çıkan kromozom fragmanları elektroforez ile ayrılır ve parmak izi profilleri görsel olarak veya bir veritabanında profillerin depolanmasına izin veren özel bilgisayar programları kullanılarak karşılaştırılır. Esas olarak, sınırlı sayıda suşların moleküler parmak izi kalıplarının yan yana karşılaştırılmasına dayanan diğer karşılaştırmalı tiplendirme sistemleri gibi, laboratuvarlar arası karşılaştırma daima PFGE ile ilgili bir problem olmuştur. Ancak son zamanlarda yapılan bir araştırma, protokollerin yeterli

standardizasyonu ile laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik sağlanabileceğini göstermiştir (Seifert ve ark 2005). Bu yaklaşım, vakalar coğrafik olarak ayrılmışsa, epidemik suşların tanınmasına ve birçok hastane veya ülke çapındaki salgınların erken tespit edilmesini sağlayacaktır. Diğer türlerle birlikte görüldüğü gibi, PFGE'nin ayırmacı gücü, büyük ölçekli epidemiyolojik ve popülasyon araştırmaları için çok yüksektir. Ancak MLST veya PCR-ESI-MS gibi daha yeni yöntemlerin potansiyel olarak daha büyük değeri, *Acinetobacter*ler için gösterilmeye devam etmektedir (Peleg ve ark 2008).

1.7.4. Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) Tabanlı Tiplendirme Yöntemleri

Rastgele amplifiye edilmiş polimorfik DNA PCR, rasgele seçilmiş genomik DNA fragmanlarının rasgele sekanslı tekli primerler ile çoğaltılmasını içerir ve *Acinetobacter* izolatlarının suşuna bağlılığını değerlendirmek için başarıyla kullanılır (Graser ve ark 1993). REP-PCR (Snelling ve ark 1996, Bou ve ark 2000) diye değinilen alternatif bir yaklaşım, bu DNA motifleri arasında bulunan dizileri çoğaltmak için yüksek oranda korunmuş REP dizileri için konsensus primerler kullanmaktadır. Her iki yöntem de özel donanım gerektirmez ve *A. baumannii* suşlarının çeşitli derecelerde genotipik ilişkili gruplanmasına olanak tanıyan hızlı, kolay ve düşük maliyetli yöntemlerdir. Bununla birlikte, bu yöntemlerin ayırmacı gücü, PFGE'den daha düşüktür. Bir çalışmada, dört farklı primer (DAF4, ERIC-2, M13 ve REP1 artı REP2) ve yüksek ölçüde standardize edilmiş bir protokol (Grundmann ve ark 1997) kullanılarak PCR ile oluşturulmuş parmak izlerinin laboratuvarlar arası tekrarlanabilirliği gösterilmiş, ancak bu bulgular daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır (L. Dijkshoorn, L. Dolzani ve H. Seifert, yayınlanmamış veriler). Huys ve arkadaşları yakın zamanda, pan-Avrupa çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* klon III'ün (van Dessel ve ark 2004) üyelerini bilinen klonlardan (I ve II) ayırmak için (GTG)₅ primeri ile REP-PCR parmak izi çıkarma yöntemini kullanmıştır (Dijkshoorn, ve ark 1996). Genel olarak PCR temelli tiplendirme yöntemleri epidemiyolojik ilişkinin hızlı bir şekilde tahmin edilmesini sağlar (Wisplinghoff ve ark 2000, Wroblewska ve ark 2004), ancak büyük ölçekli karşılaştırmalı epidemiyolojik çalışmalar için uygun değildir.

1.7.5. Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP) Analiz Yöntemi

Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP) analiz yöntemi 1990'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Yöntem DNA'nın kesim enzimleri ile kesildiği oldukça hassas DNA parmak izi yöntemidir ve takiben selektif amplifikasyon, fragmanların elektroforetik ayrımı ve görselleştirmesi gelir. Genellikle yarı otomasyonlu bir prosedürde gerçekleştirilen oldukça pahalı bir yöntem olup, parçaların bir dizi platform üzerinde lazerle tespiti yapılır. Ortaya çıkan karmaşık profiller sayısallaştırılır ve genellikle uygun yazılım ile analiz edilir. Bakteriyel taksonomide güçlü bir araç olmaktan (Janssen ve ark 1996, Nemec ve ark 2001) ayrı olarak, bu yüksek çözünürlüklü parmak izi yöntemi, alttür düzeyinde *Acinetobacter* suşlarının karakterize edilmesi ve salgın araştırması için yararlı olduğu bulunmuştur. (Dijkshoorn ve ark 1996, Janssen ve Dijkshoorn 1996, Janssen ve ark 1997, Koeleman ve ark 1998, van Dessel ve ark 2004, Wroblewska ve ark 2004, Dobrewski ve ark 2006). AFLP analizi nispeten güvenilir bir yöntem olmasına rağmen, model analizinde gelişmiş bilgisayar programları mevcut olsa bile, bant oluşturma kalıplarının yorumlanmasında yüksek seviyede bir standardizasyon ve kapsamlı tecrübe gerektirir. Bu nedenle, bu yöntem referans laboratuvarlarla sınırlıdır ve rutin epidemiyolojik analizler için uygun değildir. Buna ek olarak, farklı sıralama platformları kullanıldığı için tekrarlanabilirlik yetersizliği oluşur ve bu durumda veriler laboratuvarlar arasında kolaylıkla taşınmaz. AFLP analizi ile elde edilen kümeleme, küçük ölçekli çalışmalarda (D'Agata ve ark 2000, Silbert ve ark 2004, van Dessel ve ark 2004) PFGE türevli kümeleme ile iyi bir şekilde karşılaştırılmış olmasına rağmen, bu iki tiplendirme yönteminin ayrıntılı ve kapsamlı yan yana karşılaştırması yapılmamıştır (Peleg ve ark 2008).

1.7.6. Multilocus sequence typing (MLST) Yöntemi

Neisseria meningitidis (Maiden ve ark 1998), *Streptococcus pneumoniae* (Feil ve ark 2000) ve *S. aureus* gibi çeşitli bakteriyel patojenlere uygulanan oldukça ayırtedici bir tiplendirme yöntemidir (Enright ve ark 2000). Yakın zamanda *A. baumannii* için Bartual ve arkadaşları tarafından geliştirilen Multilocus sequence typing (MLST) şeması, aşağıdaki yedi housekeeping geninin korunan bölgelerinin 305-513 bp'lik dizilerine dayanmaktadır: *gltA*, *gyrB*, *gdhB*, *recA*, *cpn60*, *gpi* ve *rpoD* (Bartual ve ark 2005). Ayrıca *Acinetobacter* genomik tür 13TU izolatlarına da

uygulanabilir. Mevcut MLST verileri, PFGE ve AFLP analizi tarafından üretilen tiplendirme sonuçları ile uyumludur (Bartual ve ark 2005). Bu sistem şimdiye kadar, başta İspanya olmak üzere Almanya'daki hastanelerindeki salgınlarda sınırlı sayıda *A. baumannii* suşuyla kullanıldı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Peleg ve ark 2008).

Halihazırda önerilen MLST sisteminin ayırıcı gücü hem PFGE hem de AFLP analiziyle karşılaştırılabilir niteliktedir. Ancak, MLST pahalı ve zahmetli olduğundan, rutin salgın analizi veya *A. baumannii* epidemiyolojisinin analizi için uygun değildir. Bu yazım şemasının, *A. baumannii* ve belki de diğer *Acinetobacter* türlerinin popülasyon yapısının çalışması için uygun olup olmadığı belirlenmeye devam etmektedir. Çünkü bu yöntem diğer mikroorganizmalara uygulandığında başarıyla kullanılmıştır (Peleg ve ark 2008).

1.7.7. PCR Electrospray Ionization Mass Spectrometry (PCR-ESI-MS) Yöntemi

PCR Electrospray Ionization Mass Spectrometry (PCR ESI-MS) yöntemi *A. baumannii*'nin yanı sıra *Acinetobacter* genomik türleri 3 ve 13TU'nun tür tanımlamasında ve ayrıca klonaliteyi belirlemek için kullanılabilen yüksek verimli MLST'nin bir biçimidir (Ecker ve ark 2006). Altı bakteriel housekeeping geninin korunan bölgeleri (*trpE*, *adk*, *efp*, *mutY*, *fumC*, and *ppa*) her izolattan amplifiye edilir ve daha sonra amplifikasyon ürünleri saflaştırılır, kütle spektrumları belirlenir. Sistem, Irak'taki savaşla bağlantılı askeri hastanedeki salgınlarda kolonize askerlerden ve sivillerden toplanan 267 *Acinetobacter* izolatu, daha önce Avrupa hastanelerinde görülen salgınlar ve kültür koleksiyonları kullanılarak kurulmuştur. PFGE tiplendirmesi ile iyi korelasyon gözlenmiştir. Büyük bir avantaj olarak, PCR-ESI-MS genotiplendirme yöntemi çok hızlıdır (sadece 4 saat sürer) (Peleg ve ark 2008).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. İzolatların Seçimi

2014-2017 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Aynı hastadan birden fazla *A. baumannii* izole edilmiş olsa bile çalışmaya yalnızca bir örneği dahil edildi.

2.2. İzolatların Tanımlanması

Klinik örneklerden izole bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. Eosin Metilen Blue besiyerinde laktoz ve oksidaz negatif bakteriler seçilerek Gram boyaması yapıldı. Gram boyamada Gram negatif kok veya kokobasil şeklinde boyanan bakteriler, Triple Sugar Iron agar, Simons sitrat agara, İndol testi ve hareket besiyeri için buyyona inkübe edildi. Triple Sugar Iron agarda dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, Simons sitrat agarda üreyerek yeşil renkteki besiyerinin rengini maviye dönüştüren, İndol testinde negatif reaksiyon veren, hareket besiyerinde hareketsiz olarak tespit edilen bakterilerin *Acinetobacter spp.* olabileceği düşünüldü. Daha sonra bu izolatlar tam otomatik VITEK2 Compact sisteminde (Biomérieux, France) VİTEK2 GN kartı ile *Acinetobacter baumannii* olarak tanımlanmıştır. *A. baumannii* olarak tanımlanan izolatlar çalışma sürecine kadar Cryobank (Coban Diagnostics) alınarak -20 °C'de saklandı.

2.3. Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması

Duyarlılık testlerine başlamadan önce cryobankdan EMB besiyerine bakterilerin canlandırma ekimi yapıldı. Canlandırılan kolonilerden Mueller Hinton ağara (Oxoid, UK) tek koloni ekimi yapıldı. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda seçilerek VİTEK2 AST (Antibiotic Susceptibility Test) gram negatif bakteri kartları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mueller Hinton besiyeri ve antibiyogram diskleri ATCC 27853 numaralı standart *Pseudomonas aeruginosa* suşu ile test edildi.

2.4. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için bakteriler EMB (Eosin Metilen Blue) besiyerinde 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Daha sonra Mueller Hinton Agara pasajlanarak 37°C'de

24 saat bekletildi. DNA izolasyonu için ticari bir kit olan GeneJet Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, EU) kullanıldı. İzolasyon üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı.

- Bakteriler, besiyerinden bir öze ile, buyyona alınarak 0,5 McFarland olacak şekilde yoğunluğu ayarlandı.
- Yoğunluğu ayarlanan buyyon 1,5 (ya da 2 ml) ml'lik santrifüj tüpünde 5000 g'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.
- Pelete 180 µl Digestion Solution eklendi ve yeniden süspanse edildi.
- 20 µl Proteinase K eklendi ve vortekslendi.
- 56°C'de çalkalamalı su banyosunda 30 dk inkübe edildi.
- Numuneye 200 µl RNase A eklendi ve vortekslendi. 10 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- 400 µl %50'lik etanol eklendi ve vortekslendi.
- Hazırlanan lizat, kitin içinde bulunan GeneJet Genomic DNA Purification (GGDPC, toplama tüpü)'a aktarıldı.
- 6000 g'de 1 dk santrifüj edildi.
- Alta toplanan sıvı kısım atıldı ve GGDPC yeni 2 ml toplama tüpüne yerleştirildi.
- Wash Buffer I etanol eklenerek hazırlandı ve 500 µl GGDPC'ye eklendi. 8000 g'de 1 dk santrifüj edildi.
- Altta toplanan kısım tekrar atıldı ve tekrar yeni 2 ml toplama tüpüne yerleştirildi.
- 5000 µl Wash Buffer II GGDPC'ye eklendi. ≥ 12000 g'de 3 dk santrifüj edildi.
- GGDPC steril 1,5 ml santrifüj tüpüne yerleştirildi.
- GGDPC zarının merkezine 200 µl Elution Buffer eklendi. 2 dk oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 8000 g'de 1 dk santrifüj edildi.
- Arındırma sütunu (GGDPC) atıldı ve hazırlanan lizat daha sonra PCR'da çalışılmak üzere -20°C'ye kaldırıldı.

2.5. PCR yöntem ile Direnç Genlerinin Araştırılması

Direnç genlerinin varlığını göstermek için Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanıldı. PCR çalışması için gerekli bütün primerler Sentegen (Sentegen Biyoteknoloji, Çankaya, Ankara) tarafından sentezlenmiştir. Direnç genleri için tercih

edilen primer dizileri ve çoğaltılan baz çifti uzunlukları çizelge 2.1.'de yer almaktadır (Al-Obeid ve ark 2015).

Çizelge 2.1. PCR çalışması için gerekli primer dizileri, Primer Sequence (5'-3') ve baz çiftleri.

Primer	Primer dizisi (5'-3')	Çoğaltılan baz çifti (bp)
<i>bla_{OXA-23} like-F</i>	GATGTGTCATAGTATTCGTCGT	501
<i>bla_{OXA-23} like-R</i>	TCACAACAACATAAAAGCACTGT	
<i>bla_{OXA-24} like-F</i>	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA	246
<i>bla_{OXA-24} like-R</i>	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	
<i>bla_{OXA-48} like-F</i>	CCAAGCATTTTTACCCGCATCKACC	438
<i>bla_{OXA-48} like-R</i>	GYTTGACCATACGCTGRCTGCG	
<i>bla_{OXA-51} like-F</i>	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	353
<i>bla_{OXA-51} like-R</i>	TGGATTGCACTTCATCTTGG	
<i>bla_{OXA-58} like-F</i>	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	599
<i>bla_{OXA-58} like-R</i>	CCCCTCTGCGCTCTACATAC	
<i>bla_{OXA-143} like-F</i>	TTCTGTCAGTGCATGCTCATC	728
<i>bla_{OXA-143} like-R</i>	CAGGCATTCCTTGCTTCATT	
<i>bla_{VIM} like-F</i>	TTGACACTCCATTTACDG	390
<i>bla_{VIM} like-R</i>	GATYGAGAATTAAGCCACYCT	
<i>bla_{IMP} like-F</i>	GATGGTGTTTGGTCGCATA	188
<i>bla_{IMP} like-R</i>	CGAATGCGCAGCACCAG	
<i>bla_{NDM-1} like-F</i>	CCCGGCCACACCAGTGACA	621
<i>bla_{NDM-1} like-R</i>	GTAGTGCTCAGTGTGCGCAT	
<i>bla_{SPM-1} like-F</i>	GGGTGGCTAAGACTATGAAGCC	271
<i>bla_{SPM-1} like-R</i>	GCCGCCGAGCTGAATCGG	
<i>bla_{KPC} like-F</i>	GTATCGCCGTCTAGTTCTGC	795
<i>bla_{KPC} like-R</i>	GGTCGTGTTTCCCTTTAGCC	
<i>bla_{GES} like-F</i>	ATGCGCTTCATTCACGCAC	863
<i>bla_{GES} like-R</i>	CTATTTGTCCGTGCTCAGGA	
<i>bla_{ISAbA} like-F</i>	CACGAATGCAGAAGTTG	549
<i>bla_{ISAbA} like-R</i>	CGACGAATACTATGACAC	

blaOXA-23-like, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-51-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like*, *blaGES-like* ve *blaISAba-like* genleri için PCR içeriği her örnek toplam 50 µl olacak şekilde Çizelge 2.2.'deki gibi miks hazırlandı. Miks primerlerimize uygun DNA bölgelerini amplifiye etmek için Sensoquest (Labcycler, Germany) PCR cihazına yerleştirildi. Çizelge 2.3.'de belirtilen döngü siklusları uygulandı.

Çizelge 2.2. PCR çalışması için miks içeriği

Miks İçeriği	Volüm
10X PCR Buffer	5 µl
MgCl ₂	3 µl
dNTP miks	2 µl
Taq DNA Polimeraz	1 µl
Primer F	3 µl
Primer R	3 µl
DNA	4 µl
dH ₂ O	29 µl
Toplam volüm	50 µl

Çizelge 2.3. Direnç genleri için çoğaltılan bölge, reaksiyon koşulları ve PCR cihazının döngü siklusları.

Çoğaltılan Bölge	Reaksiyon Koşulları		Siklus Sayısı
<i>blaOXA-23-like</i> <i>blaOXA-48-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 1 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 30 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	55°C'de 1 dk	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 7 dk	1
<i>blaOXA-24-like</i> <i>blaOXA-58-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 5 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 25 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	52°C'de 40 sn	
	Uzama	72°C'de 50 sn	
	Son Uzama	72°C'de 6 dk	1

<i>blaOXA-143-like</i> <i>blaVIM-like</i> <i>blaIMP-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 10 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 40 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	60°C'de 40 sn	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 7 dk	1
<i>blaNDM-1-like</i> <i>blaSPM-1-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 1 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 30 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	60°C'de 40 sn	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 1 dk	1
<i>blaOXA-51-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 5 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 45 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	58°C'de 1 dk	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 5 dk	1
<i>blaKPC-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 5 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 1 dk	30
	Bağlanma (Annealing)	56°C'de 1 dk	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 5 dk	1
<i>blaISAba-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	95°C'de 5 dk	1
	Denatürasyon	95°C'de 45 sn	30
	Bağlanma (Annealing)	56°C'de 45 sn	
	Uzama	72°C'de 3 dk	
	Son Uzama	72°C'de 5 dk	1
<i>blaGES-like</i>	Başlangıç denatürasyonu	94°C'de 5 dk	1
	Denatürasyon	94°C'de 1 dk	30
	Bağlanma (Annealing)	60°C'de 1 dk	
	Uzama	72°C'de 1 dk	
	Son Uzama	72°C'de 7 dk	1

2.6. Agaroze Jelin Hazırlanması ve Elektroforez

Amplifiye edilmiş PCR ürünlerinin görülebilmesi için jel elektroforez yapıldı. Aşağıdaki işlemler sırasıyla takip edildi.

- 4 gr agarose 200 ml 0,5X TBE (pH 8,3) tamponu içeren beher içerisinde, mikrodalga fırında ısıtılarak (4-5 dakika) agarozun tamamen çözünmesi sağlandı.
- Yaklaşık 50°C sıcaklığa (el yakmayacak kadar) düşmesi beklendi.
- Çözelti içerisine jel içindeki DNA'yı görünür hale getirmek içine 6X DNA Loading Dye eklendi ve tamamen karışması sağlandı.
- Jel tankına, yüklenecek örnekler sayısınca taraklar yerleştirildikten sonra hazırlanan jel döküldü ve jelin oda sıcaklığında katılaşması beklendi (30-45 dakika).
- Katılaştıran jelin içerisinden taraklar dikkatlice çıkarıldı ve jel, jel havuzuna yerleştirilip üzerini kaplayacak şekilde 1X TBE tamponu eklendi.
- Tarakların oluşturduğu kuyucuklara, 3 µl amplifikasyon ürünü, 3 µl bromfenol mavisi (6X Loading Dye Solution, Fermentas) pipet yardımıyla karıştırılarak yüklendi.
- DNA örneklerinin kıyaslanması amacıyla ilk kuyucuğa marker (Gene Ruler™ 100 bp DNA Ladder) yüklendi.
- 120 V'da 1,5-2 saat elektroforez yapıldı.
- Yeterli yürütme sağlanınca jel tanktan alınarak jel görüntüleme cihazına (Gel Logic 200 Imaging System, Kodak) yerleştirildi ve cihaz yardımıyla bantların varlığı gözlemlendi.
- Pozitif DNA örneklerinin karşısına denk gelen ve moleküler standartlar ile uyumlu olan örneklerin genomu taşıdığı kabul edildi.

2.7. PFGE Yöntem ile Klonal Yakınlığının Araştırılması

2.7.1. PFGE'de Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

Hücre Süspansiyon Tamponu (HST) :

100 mM Tris HCl	15,76 gr
100 mM EDTA 1X 1 lt pH = 8	37,22 gr 1000 ml'ye tamamlandı.

Lysis Buffer I Solüsyonu :

Hazırlanan TE tamponunun pH'ı ayarlandıktan sonra;
50 ml TE + 50 ml ultra saf su + 1 gr sarkosine
%1 Sarkosine 1X 1 lt pH = 8

TE Tamponu :

10 mM Tris HCl
0,1 mM EDTA 1X 1 lt pH = 7,6
1000 ml – 1X TE Tamponu : 1,576 gr Tris HCl
0,1632 gr EDTA

10X TBE

108 gr Trisbase (Sigma)
55 gr Borik asit
7,44 gr EDTA 1000 ml'ye tamamlanır.

%20'lik SDS

20 gr SDS'e, 80 ml steril distile su eklenerek 68°C su banyosu içinde
çözdürüldü.

Proteinaz K Solüsyonu

100 mg proteinaz K solüsyonu 1000 µl enjeksiyonluk suda çözünür. -20°C'de
saklanır.

Tango Buffer

1 örnek için; 1 µl 10X Tango buffer (BSA) + 99 µl enjeksiyonluk su

Restriksiyon enzimi

1 örnek için; 10X'lik 10 µl *ApaI* Tango Buffer
3 µl *ApaI* enzim
1 µl Buffer B
86 µl steril distile su

Yürütme için %1'lik Jel

100 ml 0,5X TBE içinde 1 gr SeaKem Goldagaroz çözülür. Uygun ısıda kaynatılmadan eritilerek homojen hale getirilir.

2.7.2. Pulsed-Field Jel Elektroforez Yöntemi

İzolatların hazırlanması

Mueller Hilton agar besiyerine tek koloni ekimi yapılan bakteriler, bir gecelik inkübasyona bırakıldı. Steril cam tüpler, örnek sayısına, içerisinde 4 ml HST (hücre süspansiyon tamponu) olacak şekilde hazırlandı. Saf kültür halinde üreyen koloniler öze ile toplanarak, 4 ml HST içerisinde süspanse edildi. Bakteri yoğunluğu, spektrofotometre yardımıyla 590 nm'de 1 absorbans (yaklaşık 4 Mcfarland bulanıklık) olacak şekilde ayarlandı. Bakteri süspansiyonu 55°C'de 10 dk bekletildi.

İzolatların agaroz gömülmesi

Hücre süspansiyon tamponu içerisinde %1'lik SeaKem Goldagaroz (Gibco BRL Paisley, UK) hazırlandı. Bir balon içine 0,1 gr agaroz, 10 ml HST ile karıştırıldı ve mikro dalga fırında eritildi. Agaroz tamamen çözüldükten sonra, balon 45-50°C'lik su banyosuna alınıp, %20'lik sodyum dodesil sülfat (50°C'de ısıtılmış)'tan 500 µl eklenerek karıştırıldı. Agaroz-SDS karışımından 100 µl ependorf tüplere dağıtıldı. Ependorflar 50°C'lik kuru ısı bloğunda bekletildi. Her suş için bir agaroz kalıbı işaretlenip buz kabına yerleştirildi. HST içerisinde hazırlanmış bakteri süspansiyonundan 100 µl, her örnek için bir ependorf işaretlenerek dağıtıldı. Her örnek üzerine 5 µl proteinaz K eklendi. Bu karışımlardan kuru ısı bloğundaki Agaroz-SDS bulunan ependorflara 100 µl aktarıldı. Pipetaj yapılarak agaroz kalıplarına aktarıldı. Kalıplar, agaroz katılaşmaya kadar +4°C'de bekletildi.

Agaroz içindeki hücrelerin parçalanması

Steril kapaklı tüplere, 5 ml hücre lizis solüsyonu (HLS) ve 25 µl proteinaz K (20mg/ml stok solüsyondan) konuldu. Agaroz kalıpları lizis solüsyonu bulunan tüplere konuldu ve 55°C'de 2 saat çalkalamalı su banyosunda bekletildi (Tüp su banyosuna hafif yatık olacak şekilde yerleştirildi).

Hücre lizizinden sonra agaroz kalıplarının yıkanması

Liziz aşamasından sonra agaroz kalıplarının katılaşması için tüpler buz içerisinde en az 15 dk bekletildi. Dikkatlice HLS aspire edildi. Daha sonra agaroz kalıpları iki defa 10 ml ultra saf su ile üç defa 10 ml TE tamponu ile yıkandı. Her yıkamadan sonra tüpler 15 dk 55°C’de su banyosunda bekletildi.

A. baumannii DNA’sını içeren kalıpların ApaI RE ile kesimi

DNA içeren agaroz kalıbı bir petri içerisine alınarak bistüri yardımıyla 1/3 oranında kesildi. Küçük olan parça, 100 µl 1X *ApaI* tamponu içine konularak 37°C’de 10 dk bekletildi (diğer büyük parça daha sonraki çalışmalarda kullanılmak üzere TE tamponu içinde +4°C’de saklandı). Daha sonra sıvı aspire edildi.

Her agaroz kalıbı için aşağıdaki karışım hazırlandı.

10 µl 10x *ApaI* tamponu

3 µl *ApaI* enzimi

1 µl Buffer B (BSA)

86 µl distile su

Bu karışımın içerisine, enzimin tamponu ile yıkanmış agaroz kalıbı konuldu ve 37°C’de 2 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda tüpler +4°C’de 15 dk bekletildi. Kalıplar elektroforez için hazırlanmış oldu.

Elektroforez jelinin hazırlanması ve kalıpların jele yüklenmesi

0,5X TBE içinde 100 ml olacak şekilde %1’lik agaroz (SeaKem Goldagaroz) hazırlandı.

RE ile kesilmiş olan agaroz kalıplarının her biri, tarağın dışerinin uçlarına yerleştirildi. Tarağın iki kenarındaki dişlerine *Acinetobacter baumannii* OXA-48 kontrol suşuna ait kalıplar yüklendi. Örnek konulan kısım DNA’nın yürüyeceği yöne gelecek şekilde, tarak kasetin içine yerleştirildi. Sıcaklığı yaklaşık 45-50°C’de olan agaroz dikkatlice kasetin içine döküldü. Oda ısısında 20-30 dakika jelin katılaşması

için beklendi. Agaro­ kasetinin çerçeveleri ve tarak çıkarıldı. Tabla zerindeki agaro­, içerisinde 1900 ml 0.5X TBE tamponu bulunan PFGE tankına yerleştirildi.

Elektroforez

CHEF-DRII sisteminde (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belgium), *A. baumannii* için elektroforez şartları izelge 2.4.'te gösterildiği şekilde uygulandı.

Çizelge 2.4. PFGE elektroforez şartları.

Başlangıç vuruş süresi	5 sn
Bitiş vuruş süresi	20 sn
Vuruş açısı	120°
Akım	200 V (6 V/cm ²)
Sıcaklık	14°C
Elektroforez süresi	17 saat

Sonuçların gözlenmesi ve analiz

Elektroforez süresi sonunda jel, 150 ml EtBr + 350 ml distile su karışımı bulunan kabın içine alınarak boyanması sağlandı. 15-20 dakika beklendikten sonra, içerisinde distile su bulunan başka bir kaba alınarak 15-20 dakika daha beklendi. Grntlenmek üzere hazır hale getirildi. Jel, UV ışık altında görüntülendi. Gel logic imaging system (Kodak Compamy, NY, USA) kullanılarak DNA bant görüntülerinin fotoğrafı çekildi. GelComper II yazılım sistemi kullanılarak bant profilleri analiz edildi. UPGMA (Unweighted pair group method with mathematical averaging) metodu ve Dice benzerlik (Dice similarity coefficient) katsayısı kullanılarak PFGE profillerinin dendogramı oluşturuldu ve kümelenme analizi yapıldı. Değerlendirmede tolerans %1 olarak alındı. Bu istatistiksel analizde %95-100 benzer ilişkili ve ayırt edilemez, %90-95 muhtemel ilişkili, %90 ve altı değerler ilişkisiz kabul edildi.

3. BULGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na kliniklerden gönderilen örneklerden soyutlanan 70 adet *A. baumannii* izolatları çalışmaya alındı. Alınan *A. baumannii* izolatlarının yaygın ilaç dirençli yani kolistin ve tigesiklin hariç bu bakteri için önerilen tüm antibiyotiklere karşı dirençli olması esas kriterdi. Çalışmaya alınan 70 adet *A. baumannii* izolatının hepsi amikasin, aztreonam, sefepim, siprofloksasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, netilmisin, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, tetrasiklin, tobramisin ve trimetoprim/sulfametoksazole dirençliyen; 29 tanesi sadece kolistine, 2 tanesi sadece tigesikline ve 39 tanesi hem kolistine hem tigesikline duyarlı bulundu. İzolatların 29'u kadınlara ait, 41'i ise erkeklere ait klinik örneklerden soyutlandı.

Çalışmaya alınan 70 yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşunun 19'u kan, 17'si BAL, 9'u balgam, 7'si idrar, 8 aspirat sıvısı, 6'sı yara, 2 si BOS ve 2'si doku örneğinden izole edildi. Çizelge 3.1'de izolataların klinik örneklere göre dağılımı gösterilmektedir.

Çizelge 3.1. Klinik örneklere göre suşların dağılımı.

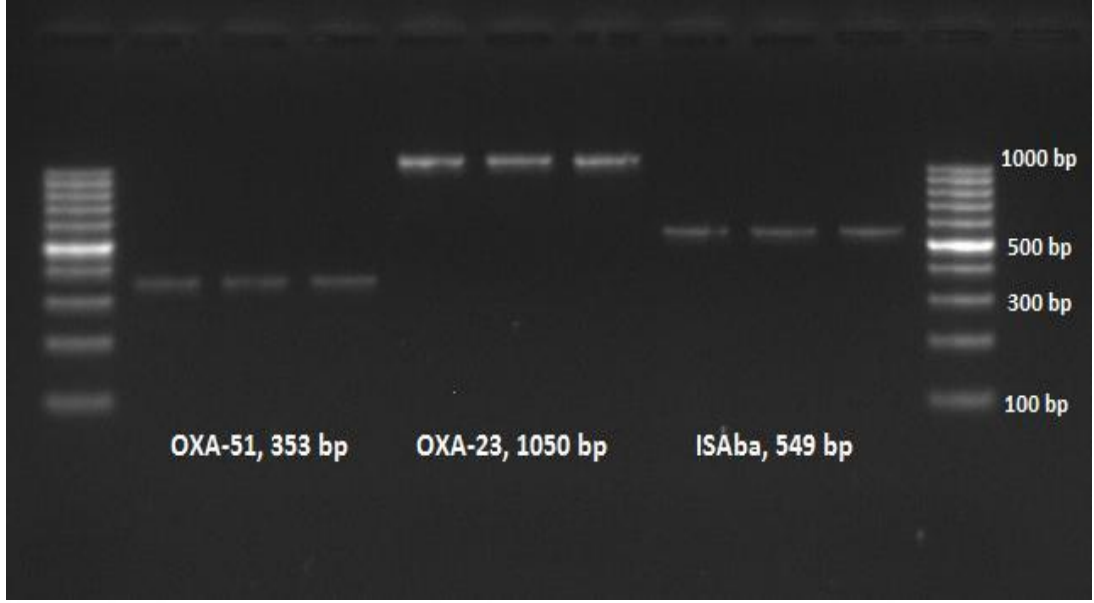
Klinik Örnek	Sayısı	%
Kan	19	27
BAL	17	24
Balgam	9	12
İdrar	7	10
Aspirat sıvısı	8	11
Yara	6	8.5
BOS	2	2.9
Doku	2	2.9
TOPLAM	70	100

Kliniklere göre dağılımı incelendiğinde en çok Dahiliye Yoğun Bakım Servisi (21 adet) ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi (20 adet) hastalarından gönderilen örneklerden yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşunun izole edildiği gözlemlendi.

Çizelge 3.2. İzole edilen yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarının kliniklere göre dağılımı.

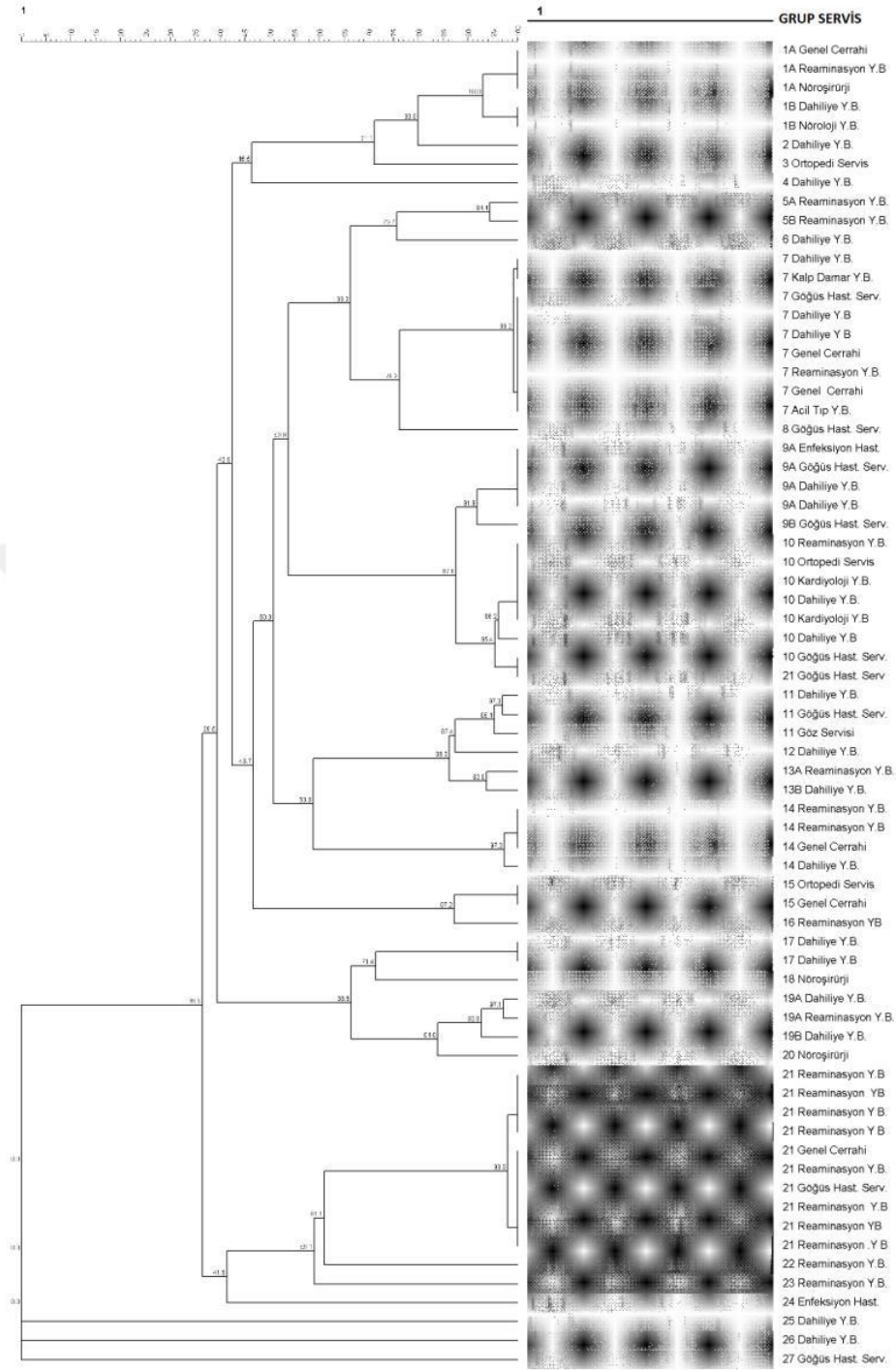
Klinikler	Örnek Sayısı
Dahiliye Yoğun Bakım	21
Reanimasyon Yoğun Bakım	20
Göğüs Hastalıkları Servisi	9
Genel Cerrahi	6
Ortopedi Ve Travmatoloji Servisi	3
Nöroşirürji Servisi	3
Kardiyoloji Yoğun Bakım	2
Enfeksiyon Hastalıkları Servisi	2
Nöroloji Yoğun Bakım	1
Kalp ve Damar Cerrahi Yoğun Bakım	1
Acil Tıp Yoğun Bakım	1
Göz Hastalıkları	1
Toplam	70

Bu şuşlara DNA izolasyonu yapılarak belirlenen direnç genlerinin PCR yöntemiyle varlığı araştırıldı. Bu araştırmada *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-51-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like*, *blaGES-like* ve *blaISAbalike* genlerinin varlığı saptanmaya çalışıldı. *blaOXA-51-like* geni 70 suşun içinde tümünde (%100) saptandı. *blaOXA-23-like* geni 68 (%97,1) örnekte tespit edililirken 2 örnekte tespit edilmedi. *blaISAbalike* genine ise sadece 3 örnekte (%4,2) pozitif olarak bulundu (Şekil 3.1). *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like*, *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like* ve *blaGES-like* genlerine ise hiçbir örnekte saptanmadı.



Şekil 3.1. *blaOXA-51*-like, *blaOXA-23*-like ve *blaISAba*-like genlerine ait bantlarının Gel Logic 200 Imaging System görüntüsü.

Yagın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının klonal ilişkisine PFGE yöntemi ile bakıldı. Jel elektroforezde oluşan bantların dendogram analizi yapıldı. şekil 3.2’de bantlar arasındaki benzerliklere ait dendogram görüntüsü yer almaktadır. Çalışmada tek bir hastaneye ait suşlar kullanıldığı için değerlendirme toleransı %1 alınmış olup istatistiksel analizde %95-100 benzer ilişkili ve ayırt edilemez, %90-95 muhtemel ilişkili, %90 ve altı değerler ilişkisiz kabul edildi. Buna göre izolatların dendogram analizleri incelendiğinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nden izole ettiğimiz klonlarının geniş dağılım göstermiş olduğu görülmüş olup 27 grup belirlendi. İzolatların bazılarının özellikle birkaç grupta yoğunlaştığı görülürken sporodik gruplarında yer aldığı gözlendi. Dendogramda izolat yoğunluğu incelendiğinde 7. grupta 9 izolat, 10. grupta 8 izolat ve 21. grupta 10 izolat yer almaktaydı. Bu grupların özellikle bazı servislerde (Dahiliye Yoğun Bakım Servisi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi) baskın klon olması, hastanede muhtemel küçük salgınlar oluşturduğunu düşündürdü.



Şekil 3.2. Yagın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının PFGE profillerinin, dendogramı.

4. TARTIŞMA

Acinetobacter baumannii, özellikle yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ve yara veya yanık gibi yaralanmalara maruz kalan hastalarda sorunlu bir nozokomiyal patojendir. Bu mikroorganizma, bakteriyemi, pnömoni, menenjit, idrar yolu ve yara enfeksiyonları gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur (Towner 2009). Epidemiyolojik çalışmalarda salgınlara yol açan çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının yayılımında hastanedeki kontamine yüzeyler bu patojen için önemli bir kaynaktır. Nitekim hastane enfeksiyonu epidemiyolojisi ile ilişkili raporlarda bu bakterinin yanık ünitelerinde görülen yanık enfeksiyonlarında insidansının arttığı, bu servislerde takip edilen hastalar arasında ölümcül septik şoktan bakteriyemiye uzanan klinik tablolarla neden olduğu gösterilmiştir. Raporlarda *A. baumannii* enfeksiyonların da mortalitenin de %52 gibi yüksek oranlara ulaştığı bildirilmiştir. Hastanelerde çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* klonlarının kontrol altına alınması, yeni kontrol önlemlerinin geliştirilmesi, hastalar arası çapraz kontaminasyonların durdurulması, gerçek bir salgının zamanında ve doğru tanımlanması ve kaynağının belirlenebilmesi için, klonal düzeyde ayırım yapabilen moleküler epidemiyolojik analiz yöntemlerinin kullanılması önem taşımaktadır. Buna bağlı olarak fenotipik ve genotipik epidemiyolojik yöntemlerin kullanıldığı izlem çalışmaları ile *A. baumannii* salgınının epidemi düzeyine ulaşmadan kontrol altına alındığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. *A. baumannii* yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılan tıbbi araç ve gereçlerden, hastanın yatak ve giysilerinden, lavabolar ve musluklardan, hastane havasından izole edilmiş ve buralarda günlerce canlı kalabildiği gösterilmiştir (Karagöz ve ark 2014).

Acinetobacter baumannii, antimikrobiyal ilaç direncinde direnç genleri taşıyan plasmidleri, transposonları veya integronları elde etmek için önemli bir yeteneğe sahiptir ve bu yetenek çoklu ve yaygın ilaç direncine yol açar. *A. baumannii*'de ilaç direncinin kontrolü, sınırlı tedavi seçenekler nedeniyle tıbbi bir sorundur (Karmostaji ve ark 2013). 1999 yılında, Brooklyn'deki 15 hastane, yüksek oranda çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* enfeksiyonu bildirmişler ve izole edilen suşların %12'sinin yaygın olarak kullanılan tüm ilaçlara dirençli olduklarını ifade etmişlerdir (Landman ve ark 2002). Dünyanın dört bir yanından yaygın ilaç direnç için yapılan çeşitli raporların meta analizine göre 2003 yılında %8 olan karbapenem dirençli *A. baumannii*

oranının 2005 yılında %52-74'e ve 2007 yılında %96'ya yükseldiğini göstermektedir (Oi ve ark 2008, Stoeya ve ark 2009).

Son yıllarda *A. baumannii* izolatlarında karbapenemlere karşı dünya çapında artan direnç ve beraberinde yaygın ilaç direnci dikkate alınması gereken önemli bir sorundur. Karbapenemlere karşı dirençte en çok bilinen mekanizma karbapenemaz üretimidir (Srinivasan ve ark 2009). *A. baumannii*'de karbapenem direncine, bir B sınıfı veya oksasilinaz gibi bir D-laktamaz sınıfı aracılık eder (Lin ve ark 2011). Karbapenem-hidrolize edici oksasilinazın ilk tanımından bu yana, 1993'te bir karbapenem-hidroliz aktivitesine sahip birkaç oksasilinaz rapor edilmiştir (Heritier ve ark 2005). Günümüzde OXA tipi karbapenemazların dördü *A. baumannii*'de tanımlanmıştır ve sekiz alt gruba ayrılmıştır: *blaOXA-23-like*, *blaOXA-23*, *blaOXA-27* ve *blaOXA-49*; *blaOXA-24-like* *blaOXA-24*, *blaOXA-25*, *blaOXA-26*, *blaOXA-40* ve *blaOXA-72*; *blaOXA-58-like* ve *blaOXA-51-like*. Son grup, *A. baumannii*'de tipik olarak bulunan bir kromozom enzimi ailesidir.

D-laktamaz sınıfı OXA-51, ilk kez 2004 yılında *A. baumannii*'de tanımlanmıştır (Brown ve ark 2005) ve *blaOXA-51-like*'i kodlayan sekanstaki minör varyasyonlar daha sonra OXA-51-like enzim alt grubunu oluşturduğu rapor edilmiştir (Brown ve Amyes 2005, Heritier ve ark 2005, Evas ve ark 2007, Merquier ve Centron 2006). *A. baumannii*'nin doğal olarak meydana gelen OXA-51-like enzimleri için genlerin kromozom üzerinde lokalize olduğunu ve bunların ekspresyonunun *blaISAb1* tarafından düzenlendiğini kanıtlamıştır (Heritier ve ark 2005). *blaISAb1*'in promotör bölgenin başlangıcında, yapısal genin hemen yukarısına doğru yerleştirilmesi, esas olarak karbapenemleri etkileyen enzimin karbapenemaz aktivitesi ile sonuçlanır (Strateva ve ark 2018). Bu genler görünüşte her yerde olduğundan ve *A. baumannii*'ye özgü olduğundan, bu türün tanımlanmasının sadece OXA-51 enziminin saptanmasına dayanabileceği önerilmiştir (Turton ve ark 2006). Nitekim çalışmamızda izolatların hepsinde (%100) *blaOXA-51-like* geni belirlenmiştir.

Acinetobacter baumannii izolatlarında kazanılmış karbapenem direnci, temel olarak metallo-beta-laktamazlar ve karbapenemi hidrolize eden sınıf D beta-laktamazlar olmak üzere iki tip beta-laktamazın üretimi sonucu olmaktadır. Zayıf karbapenemaz aktivitesi gösteren OXA-51 enzim kümesi, *A. baumannii* izolatlarının hemen hepsinde doğal olarak bulunmasına karşın diğer *Acinetobacter* türlerinde

bulunmamaktadır. Sadece *A. baumannii* izolatlarında bulunan *blaOXA-51*-like geninin, bu türlerin tanımlanması için bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. *blaOXA-51*-like, sıklıkla diğer kazanılmış *blaOXA* tipi genlerle birlikte bulunmakta ve belirli şartlarda karbapenem direncinde sinerjik etki yaratabilmektedir (Keyik ve ark 2014). *Acinetobacter* türlerinde kazanılmış karbapenemi hidrolize eden oksasilinazlar arasında *blaOXA-23*-like, *blaOXA-24*-like ve *blaOXA-58*-like tipi genler ve bunlara bağlı nzimler dünyanın farklı bölgelerinde değişen oranlarda saptanmaktadır. Çalışmamızda *blaOXA-23*-like geni %97,1 oranında saptanırken, *blaOXA-24*-like ve *blaOXA-58*-like geni belirlenememiştir. Ghaith ve ark (2017)'nın yaptıkları benzer çalışmada *blaOXA-23*-like genini %96 oranında belirlerken, *blaOXA-24*-like ve *blaOXA-58*-like genini tespit edememişlerdir. Shoja ve ark (2016) ise çalışmalarında *A. baumannii* suşlarında *blaOXA-24*-like genin %6 bulurken, *blaOXA-58*-like genine sahip izolat belirleyememişlerdir. OXA-23 üretebilen suşlar, dünya çapında nozokomiyal salgınlara kaynağı olarak bildirilmiştir (Srinivasan ve ark 2009). Edinilmiş *blaOXA-23*-like geni transpozonda, Tn2006 (*ISAbal* bağlantılı) ve Tn2007'de (*ISAbal4* bağlantılı) bulunur. Mendes ve arkadaşları, 2006-2007 yılları arasında, 10 ülkeyi kapsayan çok merkezli çalışmada suşların %70'inde D sınıfı karbapenemaz genlerinin varlığını bildirmişlerdir. *blaOXA-23*-like, saptanan D sınıfı karbapenemaz kodlayan genlerin %95'ini oluşturan en yaygın gen olduğunu göstermişlerdir (Oi ve ark 2008, Mendes ve 2009). Amerika Birleşik Devletleri-Ohio'da, 2009 yılında, imipenem dirençli izolatların %13'ü, *blaOXA-23*-like geni içeriyordu. *blaOXA-24*-like ve *blaOXA-58*-like genleri de dahil olmak üzere diğer D sınıfı karbapenemazlar tanımlanamamıştır (Srinivasan ve ark 2009). Bulgaristan'da karbapenem dirençli izolatların %72,7'sinde *blaOXA-23*-like ve %27,27'sinde *blaOXA-58*-like genleri pozitif bulunmuştur (Stoeya ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda görüldüğü gibi D sınıfı karbapenemaz genlerinden *blaOXA-23*-like geni yüksek olarak tespit edilmektedir. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarını aldığımız çalışmamızda izolatların %97,1'inde *blaOXA-23*-like geni pozitif bulunmuştur. Diğer yandan düşük oran bildiren çalışmalarda vardır. Örneğin Tayvan'da 2006 yılında yapılan bir çalışmada imipenem ve meropenem dirençli 131 *A. baumannii* izolatının sadece birinde *blaOXA-23*-like geni belirlemişlerdir (Lin ve ark 2010). Tayvan'da yapılan benzer çalışmalarda da yine düşük oranlar rapor edilmiş ve önceki çalışma sonuçları destekler raporlar sunmuşlardır (Lee ve ark 2009, Lu ve ark 2009). Oranlar farklı olsa da *A. baumannii* izolatları arasında OXA-23

karbapenemaz prevalansı globaldir ve Fransa, Almanya, Romanya, İtalya, İspanya, ABD, Brezilya, Avustralya, Tayvan, Çin, Kore ve Singapur'da rapor edilmiştir (Lin ve Lan 2014).

IS4 ailesine ait *blaISAb*-like geni her zaman *blaOXA-23*-like genine yakın bir yerde görev aldığı gösterilmiştir. Bu durum *blaISAb*-like geninin düzenleyici rol oynadığını ve OXA-23 için salınımda ve muhtemel kazanılmasında kilit rol oynadığını düşündürmüştür (Poirel ve Nordmann 2006). Karbapenem direncinin ortaya çıkmasında *blaISAb*-like gen varlığının önemli rol oynadığı görülmüştür. İlginç olarak *blaISAb*-like geni yalnızca *A. baumannii*'de görülmektedir. IS element adı verilen yapılar *A. baumannii*'nin karbapenem dışındaki diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesinde de önemlidir. Yapılan çalışmalara göre *blaOXA-23*-like ve *blaOXA-40*-like genleri, *blaOXA-58*-like ve diğer tüm *blaOXA* genlerine nazaran imipenemde daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerine neden olmaktadır (Demiral 2010). *blaISAb*-like geni, Birleşik Krallık'taki bir çalışmada *A. baumannii*'nin tüm yaygın klonlarında bulundu. Çalışılan tüm izolatların *blaOXA-51*-like karbapenemaz geni vardı; Bazıları ayrıca *blaOXA-23*-like ve/veya *blaOXA-58*-like genine sahipti. Bu sonuçlar, *blaISAb*-like geninin OXA-51 ve muhtemelen OXA-23 için destek sağladığını göstermektedir (Segal ve ark 2005). Fakat bizim çalışmamızdaki izolatlar yüksek oranda *blaOXA-51*-like (%100) ve *blaOXA-23*-like (%97,1) geni taşımalarına rağmen izolatlarımızın sadece 3'ünde *blaISAb*-like geni tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer sonuçlar ait raporlar yayınlanmıştır. *blaOXA-23*-like geninin aracılık ettiği *Abaumannii*'de karbapenem direncinin global yayılımı bildirilmesine rağmen destekleyici bölgesinde *blaISAb*-like gen varlığı gösterilememiştir (Higgins ve ark. 2010). Bu sonuçlar *blaISAb*-like geninin tam karşılığının bilinmediğini ve gerek *blaOXA-51*-like ve gerek ise *blaOXA-23*-like genlerinin *blaISAb*-like geninden bağımsız salınabileceğini göstermektedir. Nitekim son yayınlarda *blaOXA-113*-like ve *blaOXA-66*-like salınımı ile ilişkilendirilmiştir (Esterly ve ark 2010).

Dünya çapında *Enterobakterilerde* A, B ve D Ambler sınıflarına ait karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlar gösterilmiştir (Poirel ve ark 2007). Karbapenem-hidrolize edici D sınıfı β -laktamazlar esas olarak *Acinetobacter* türlerinde (Poirel ve ark 2010, Poirel ve ark 2011) tanımlanmasına rağmen, bu gruptan

blaOXA-48-like sadece *Enterobakterilerde* gösterilmiştir. Nitekim Türkiye'de ilk *blaOXA-48-like* geni *Enterobakterilerden Klebsiella pneumoniae* izolatından tespit edilmiştir. (Poirel ve ark 2004). Poirel ve ark (2018)'nın yapmış oldukları analiz çalışmasına göre *blaOXA-48-like* geni pozitif *A. baumannii* izolatlarının çoğu Akdeniz ve Batı Avrupa'da bulunan ülkelerden rapor edildiğini ve bunun nedenini büyük ölçüde tek bir plazmidin yayılmasına bağlı olabileceğini göstermişlerdir. Diğer bölgesel karbapenem-hidrolize oksasilinazda OXA-143'dür. *blaOXA-143-like* geni ilk defa 2009 yılında bir karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatında elde edilmiştir (Higgins ve ark 2009, Higgins ve ark 2010). Bugüne kadar, *blaOXA-143-like* alt sınıfı ağırlıklı olarak Brezilya'dan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında gösterilmiştir (Higgins ve ark 2009, Mostachio ve ark 2012). Zander ve ark (2014) yaptığı çalışmada, Honduras ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki *blaOXA-143-like* gen değişkenlerinin ilk tespitini yapmışlardır ve bu karbapenemazın Batı Yarımküre'de yayıldığını ifade etmişlerdir. Çalışmamızda her iki karbapenem-hidrolize oksasilinaz *blaOXA-48-like* ve *blaOXA-143-like* geni izole ettiğimiz yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında tespit edilememiştir.

Çeşitli A sınıfı karbapenemazlar *Enterobakterilerde* tarif edilmiştir ve bazıları kromozom olarak kodlanmıştır (NmcA, Sme, IMI-1, SFC-1), bazıları ise plazmid olarak kodlanmıştır (KPC, IMI-2, GES-1, GES-2 gibi GES türevleri, GES-4 ve GES-5) hepsi karbapenemleri etkili bir şekilde hidrolize eder ve klavulanik asit tarafından inhibe edilir. (Queenan ve Bush 2010). KPC'ler bu grupta en sık karşılaşılan enzimlerdir (Nordmann ve ark 2011). 1996 yılında ABD Kuzey Carolina'daki bir klinikte *K. pneumonia* suşundan *blaKPC-like* ilk defa izole edilmiştir (Yiğit ve ark 2001), ve bu enzimin ilk raporundan bu yana *blaKPC-like* geni üreticileri dünyaya yayılmış ve önemli klinik ve halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Nordmann ve ark 2009). *A. baumannii*'de A sınıfı karbapenemazlardan KPC'ler ve GES-tipi rapor edilmiştir (Zarrilli ve ark 2013). KPC-2, KPC-3, KPC-4 ve KPC-10 varyantları, 2009 yılında Porto Riko'daki 17 hastaneden toplanan 10 *A. baumannii* klinik izolatında tanımlanmıştır (Robledo ve ark 2010). Akdeniz ülkelerinde sadece GES tipi karbapenemaz bildirilmiştir. Fransa'da GES-14 üreten *A. baumannii* klinik suşu izole edilmiştir. Bu suşun karbapenemler de dahil olmak üzere tüm β -laktamlara direnç kazandırdığı gösterilmiştir (Bonnin ve ark 2011). Son zamanlarda, Türkiye'de GES-11'in ortaya çıktığı bildirilmiştir (Zeka ve ark 2013). Bazı suşlar, OXA-23 ve GES-

11'i birlikte sentezlemiştir. Çalışmamızda A sınıfı karbapenemazlardan *blaKPC*-like ve *blaGES*-like belirlenememiştir.

Ambler B sınıfı metallo- β -laktamazlar *Enterobacteriaceae* 'larda çoğunlukla Verona'da integron-kodlanmış metalo β -laktamaz (VIM) tipinde ve daha yakın zamanlarda Yeni Delhi'de IMP tipleri ve metallo- β -laktamaz-1 (NDM-1) tipindedir (Queenan ve Bush 2007, Walsh ve ark 2005). Metallo- β -laktamazlar monobaktam dışındaki tüm β -laktamları hidrolize edebilir. (ör. aztreonam). Aktiviteleri EDTA tarafından inhibe edilir, fakat klavulanik asit tarafından inhibe edilmez (Walsh ve ark 2005). Bu gruptan *blaIMP-1*-like, 1991 yılında Japonya'da *Serratia marcescens*'te bulunmuştur ve raporlanan ilk metallo- β -laktamazdır (Ito ve ark 1995). O zamandan beri, metallo- β -laktamazlar dünya çapında gözlenmiştir (Walsh ve ark 2005, Queenan ve Bush 2007). En sık bulunan B sınıfı karbapenemazlar, tüm kıtalarda tanımlanmış olan VIM tipindedir (Vatopoulos ve ark 2008, Nordmann ve ark 2011). Metallo- β -laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerine bağlı ölüm oranları yüksektir. (%18 ile %67 arası) (Daikos ve ark 2009, Nordmann ve ark 2011). Yine bu grubun bir üyesi olan NDM-1 enziminin dünya genelinde (Vatopoulos ve ark 2008) özellikle de merkez ve Güney Amerika'da hızlı bir şekilde yayıldığını bildirmektedir (Pasteran ve ark 2012, Perez ve ark 2013). *blaNDM-1*-like geni ilk olarak 2008 yılında Hindistan'dan İsveç'e dönen bir hastada *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de tanımlanmıştır (Yong ve ark 2009). Bugüne kadar, *A. baumannii*'de: IMP-like, VIM-like, SPM-like ve son zamanlarda NDM-like olmak üzere dört metallo- β -laktamaz grubu tanımlanmıştır (Kempf ve Rolain 2012). *A. baumannii* suşlarında tanımlanan ilk MBL, 2000 yılında İtalya'dan bildirilen *blaIPM-2*-like genidir (Riccio ve ark 2000). O zamandan bu yana, IMP-like, VIM-like ve SPM-like, başta Yunanistan ve İtalya olmak üzere Akdeniz ülkeleri de dahil, dünyanın bazı bölgelerinde sporadik olarak rapor edilmiştir (Dj Popolo ve ark 2011, Figueiredo ve ark 2008, Ikonomidis ve ark 2008, Riccio ve ark 2000, Tsakris ve ark 2006). NDM enzimleri barındıran *A. baumannii* suşları, özellikle Akdeniz ülkelerinde giderek daha fazla görülmeye başlamıştır (Bonnin ve ark 2012). Kuzey Afrika'da: Cezayir (Boulanger ve ark 2012, Mesli ve ark 2013) ve Libya (Libya'dan Danimarka'ya transfer edilen bir hastadan izole edildi)'da (Hammerum ve ark 2012); Avrupa'da ise: Fransa (Bonnin ve ark 2013, Boulanger ve ark 2012, Decousser ve ark 2013) Slovenya (Bonnin ve ark 2012); ve Türkiye'de (Cicek ve ark 2014) tespit edilmiştir. 2011 yılında Mısır'dan dönen Çek hastasında *blaNDM-1*-like

geni üreten *A. baumannii*'nin izolasyonu yapılmıştır (Hrabak ve ark 2012). Fransa'da, NDM1 üreten *A. baumannii* vakalarının ortaya çıkmasının Cezayir ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Boulanger ve ark 2012, Decousser ve ark 2013). Son olarak, Mısır'da (Kaase ve ark 2011) ve İsrail'de (Espinal ve ark 2011) *A. baumannii* izolatlarında bir başka NDM varyantı olan NDM-2 bulunmuştur. Yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarımızda da sınıf B metallo- β -laktamazlardan *blaVIM*-like, *blaIMP*-like, *blaNDM-1*-like, *blaSPM-1*-like genleri tespit edilmemiştir.

Son yıllarda çoklu ve yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının prevalansı artmıştır. Sağlık merkezlerinde *A. baumannii* sıklığının önemli bir sorun haline gelip salgınlar oluşturması ile moleküler tipleme epidemiyolojide önemli bir rol oynar hale gelmiştir. *A. baumannii* enfeksiyonları için epidemiyolojik çalışmalarda klonal salgınların bilinmesi önemlidir. Pulsed-field jel elektroforezi (PFGE), multilokus dizisi tiplemesi (MLST), tekrarlayan dizi tabanlı PCR (rep-PCR), çoklu lokus VNTR analizi (MLVA), 3-lokus sekansı tiplemesi (3-LST) dahil olmak üzere *A. baumannii* suşlarının epidemiyolojisini ve klonal ilişkisini karakterize etmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. (Piran ve ark 2017). PFGE tekniği, özellikle *A. baumannii* olmak üzere bakteri türlerini tanımlamak için kullanılan altın standart yöntem olarak bilinir (Mohajeri ve ark 2017). İzole ettiğimiz yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* suşlarının genotipik ilişkisi için bizimde tercih ettiğimiz PFGE yöntemi ile hastanemiz klonlarının geniş dağılım göstermiş olduğu görülmüş olup 27 grup belirlenmiştir. İzolatların bazılarının özellikle birkaç grupta yoğunlaştığı görülürken sporadik gruplarında yer aldığı gözlenmiştir. Dendogramda izolat yoğunluğu incelendiğinde özellikle 3 grubun baskınlığı tespit edilmiştir. Bu gruplardan 7. grupta 9 izolat, 10. grupta 8 izolat ve 21. grupta 10 izolat yer almıştır. Bunun yanında daha küçük gruplarda belirlenmiştir. 1, 9, 11 ve 14. gruplarda 3-5 arasında değişen izolatların yer aldığı gözlenmiştir. Direkel ve ark'nın yapmış olduğu benzer çalışmada da hastane izolatlarının 3-30 arasında değişen sekiz pulsotipe ayrıldığını ve PFGE genotip analizi ile 79 suş arasında sekiz grubun var olduğunu göstermişlerdir. Çin'de yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatı PFGE ile araştırılmış; 14 farklı PFGE paterni tespit edilmiş ve suşlar, A (n=24), B (n=6), C (n=9) şeklinde toplanmışlardır (Zhao ve ark 2015). Mohajeri ve arkadaşlarının çalışmasında, 104 *A. baumannii* izolatının PFGE genotip analizinde sekiz klonun (A-H) bulunduğu ve hastanede baskın olan klon A'nın (n= 35)

diğer klonlarla karşılaştırıldığında, yüksek antibiyotik direnci gösteren, özellikle enfeksiyon koşullarında yatan hastalardan izole edilen suşlar olduğu belirlenmiştir. Bu araştırmacılar, hastanedeki salgından klon A'nın sorumlu olduğunu ve ayrıca hastanenin farklı bölgelerinde saptadıkları prevalansı yüksek diğer klonların [B (n= 29), C (n=19)] yayılmasını önlemek için dikkatli olunması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Mohajeri ve ark 2013). Benzer olay hastanemiz içinde geçerli olup, yaygın ilaç dirençli A. baumannii izolatlarının hastanemizin özellikle bazı servislerinde (Reanimasyon Yoğun Bakım Servisi ve Dahiliye Yoğun Bakım Servisi) yoğunlaşması hastanede muhtemel salgınlar oluşturduğunu düşündürdü.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çoklu- yaygın ilaca dirençli *A. baumannii*'yi daha iyi anlamak ve kontrol etmek için, enfeksiyonun moleküler temelini anlamak gereklidir. Bir *A. baumannii* izolatında OXA tipi karbapenemazın 1985'te sunulan ilk raporundan bu yana (Donald ve ark 2000), D-laktamaz sınıfı raporları yaygınlaşmıştır ve bunların *A. baumannii* suşları içinde yüksek düzeydeki karbapenem direncine katkısı gösterilmiştir (Donald ve ark 2000, Heritier ve ark 2005). Nitekim çalışmamıza aldığımız yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* 70 izolatın tamamında *blaOXA-51-like* geni ve %97,1'inde *blaOXA-23-like* geni tespit edilmiştir. Diğer OXA tiplerinden *blaOXA-24-like*, *blaOXA-48-like*, *blaOXA-58-like* ve *blaOXA-143-like* geni izolatlarımızda belirlenmemiştir. Karbapenemaz aktivitesinde destekleyici gen olarak görülen *blaISAba-like* geni ise sadece 3 örnekte (%4,2) pozitif olarak bulunmuştur. Karbapenemazları ve metallo- β -laktamazları temsil eden genlerden *blaVIM-like*, *blaIMP-like*, *blaNDM-1-like*, *blaSPM-1-like*, *blaKPC-like* ve *blaGES-like* genleri ise hiçbir izolatımızda saptanmamıştır. Tüm bu sonuçlar, *blaOXA-51-like* ve *blaOXA-23-like* gen bölgelerinin, *A. baumannii* izolatlarımızdaki yaygın ilaç direncinde baskın mekanizmayı oluşturduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte, *A. baumannii* suşlarında *blaOXA* genlerinin bölgeler arasında farklılık göstermesinin yanında, aynı bölgede yıllar içerisinde de gen değişikliklerinin gözlemlendiği bildirilmektedir. İzolatlarımızda *blaOXA-51-like* ve *blaOXA-23-like* genlerinin yüksek oranda tespit edilip diğer OXA tiplerinin ve metallo- β -laktamaz genlerinin tespit edilmemesi izolatlarımızdaki yaygın ilaç direncinden bu iki tipin sinerjist etki göstermesinden kaynaklanabileceğinden veya enzimatik mekanizmalarla beraber dış membran proteinleri ve atım pompa sistemlerinin sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız epidemiyolojik çalışmada ise yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarımızın bazı kliniklerde örneğin Reanimasyon Yoğun Bakım ve Dahiliye Yoğun Bakım Servislerinde hakim izolatların olduğunu ve aynı izolatların başka kliniklerde görülmesinin servisler arası transfer edilen hastalar ve çapraz bulaşlar sonucu yayıldığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, *A. baumannii* klonlarının varlığının erken tespiti, bu klonların hastanede yayılımının engellenmesi için yararlı olacaktır ayrıca çalışmamızda yaygın ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının hastane ortamındaki dağılımının klonal ilişki göstermesi, enfeksiyon kontrol programlarının önemini bir kez daha vurgulamıştır. Hastanemiz enfeksiyon kontrol komitesinin etkin

el yıkama, eldiven kullanımı, hastane temizliği gibi enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitimler verdiği ve denetimlerde bulunduğu halde başta yoğun bakım ünitelerinde görev yapanlar olmak üzere, tüm hastane personeline gerekli enfeksiyon kontrol eğitiminin tekrar verilmesi; hastalar arası, personel-hasta arası, ekipman-hasta-personel arası ve üniteler arası bakteri geçişinin azaltılmasına katkı sağlayacaktır.



6. KAYNAKLAR

- Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, SiegmanIgra Y, Carmeli Y, 2005. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*, 11, 22–9.
- Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM, 2001. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 583–8.
- Al-Obeid S, Jabri L, Al-Agamy M, Al-Omari A, Shibl A, 2015. Epidemiology of extensive drug resistance *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) at Security Forces Hospital (SFH) in Kingdom of Saudi Arabia (KSA). *Journal of Chemotherapy*, 27(3), 156-62.
- Al SN, Memish ZA, Cherfan A, Al SA, 2006. Post-neurosurgical meningitis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with intrathecal colistin: case report and review of the literature. *J Chem other*, 18, 554–8.
- Allen KD, Green HT, 1987. Hospital outbreak of multi-resistant *Acinetobacter anitratus*: an airborne mode of spread. *J Hosp Infect*, 9: 110–9.
- Allothman GA, Ho B, Alsaadi MM, 2005. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest*, 127(2), 522-9.
- Araj GF, Ibrahim GY 2008. Tigecycline in vitro activity against commonly encountered multidrug-resistant gram-negative pathogens in a Middle Eastern country. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 62(4), 411-5.
- Antonio CS, Neves PR, Medeiros M, Mamizuka EM, Elmor de Araujo MR, Lincopan N. 2011. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the *blaOXA-143* gene in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 1322–3.
- Argyris M, Matthew EF, 2010. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11:5, 779-88.
- Ashour HM, El-Sharif A 2009. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. *J Transl Med*, 7, 14.
- Audureau A, 1940. Etude du genre *Moraxella*. *Ann Inst Pasteur*, 64, 126– 66.
- Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodriguez-Valera F, 2005. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 43, 4382–90.
- Bassetti M, Repetto E, Righi E, 2008. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother*, 61(2), 417-20.
- Bassetti M, Righi E, Esposito S, 2008. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol*, 3(6), 649-60.
- Baumann P, 1968. Isolation of *Acinetobacter* from soil and water. *J Bacteriol*, 96, 39–42.
- Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY, 1968. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol*, 95, 1520–41.
- Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, Dhanji H, Chart H, Bou G, Livermore DM, Woodford N, 2011. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the *pmrAB* two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 3370–9.
- Beijerinck M, 1911. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. *Versl Koninklijke Akad Wetensch*, 19, 1092–103.
- Benifla M, Zucker G, Cohen A, Alkan M, 2004. Successful treatment of *Acinetobacter meningitis* with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother*, 54, 290–2.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ, 1996. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews*, 148-65.
- Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, 2005. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the

- treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Clin Microbiol Infect, 11, 319–25.
- Bernards AT, Harinck HI, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, van den Broek PJ, 2004. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. Infect Control Hosp Epidemiol, 25, 1002–4.
- Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, 2007. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Scand J Infect Dis, 39(1), 38–43.
- Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, 2008. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Infect, 56(6), 432–6.
- Bonomo RA, 2000. Multiple antibiotic-resistant bacteria in long-term-care facilities: an emerging problem in the practice of infectious diseases. Clin Infect Dis, 31, 1414–22.
- Bonnin RA, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P, 2013. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clone, France. Emerging Infectious Diseases Journal, 19(5), 822–3.
- Bonnin RA, Nordmann P, Potron A, Lecuyer H, Zahar JR, Poirel L, 2011. Carbapenem-hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 55, 349–54.
- Bonnin RA, Poirel L, Naas T, 2012. Dissemination of New Delhimetallo- β -lactamase-1-producing *Acinetobacter baumannii* in Europe. Clinical Microbiology and Infection, 18(9), 362–5.
- Bonnin RA, Poirel L, Nordmann P, 2014. New Delhi metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*: a novel paradigm for spreading antibiotic resistance genes. Future Microbiol, 9, 33–41.
- Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, MartinezBeltran J 2000. PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect, 6, 635–43.
- Boulanger A, Naas T, Fortineau N, Figueiredo S, Nordmann P, 2012. NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* from Algeria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56(4), 2214–5.
- Bouvet PJ, Jeanjean S, 1989. Delineation of new proteolytic genomic species in the genus *Acinetobacter*. Res Microbiol, 140, 291–9.
- Bouvet PJM., Grimont PAD, 1986. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol, 36, 228–40.
- Bouvet, PJM, Grimont PAD. 1987. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. Ann Inst Pasteur Microbiol, 138, 569–78.
- Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H, 2005. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. Clin Microbiol Infect, 11, 24–30.
- Brisou J, 1953. Essay on the system of the genus *Achromobacter*. Ann Inst Pasteur (Paris), 84, 812–4.
- Brisou J, Prevot AR, 1954. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Achromobacter* group. Ann Inst Pasteur (Paris), 86, 722–8.
- Brisse S, Milatovic D, Fluit AC, Kusters K, Toelstra A, Verhoef J, Schmitz FJ, 2000. Molecular surveillance of European quinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. using automated ribotyping. J Clin Microbiol, 38, 3636–45.
- Brown S, Amyes SGB, 2005. The sequences of seven class D beta-lactamases isolated from carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from four continents. Clin Microbiol Infect, 11, 326–9.
- Brown S, Amyes S, 2006. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. J Antimicrob Chemother, 57, 1–3.

- Brown S, Young HK, Amyes SGB, 2005. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect*, 11, 15–23.
- Brussow H, 2007. Bacteriophage: genetics and molecular biology. In: McGrath S, van Sinderen D, editors. *Phage therapy: the western perspective*. Caister Academic Press, 14-1.
- Buisson Y, Tran Van Nhieu G, Ginot L, Bouvet P, Schill H, Driot L, Meyran M, 1990. Nosocomial outbreaks due to amikacin-resistant tobramycin-sensitive *Acinetobacter* species: correlation with amikacin usage. *J Hosp Infect*, 15, 83–93.
- Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N, 2012. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*, 67, 1607–15.
- Carr EL, Kampfer P, Patel BK, Gurtler V, Seviour RJ, 2003. Seven novel species of *Acinetobacter* isolated from activated sludge. *Int J Syst Evol Microbiol*, 53, 953–63.
- Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, Chen CL, Chia JH, Su LH, Liu SY, 2010. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*, 35, 382–6.
- Cicek AC, Saral A, Iraz M, 2014. OXA- and GES-type β lactamases predominate in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish University Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(5), 410-5.
- Coelho J, Woodford N, fzal-Shah M, Livermore D, 2006. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 756–8.
- Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, 2006. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol*, 44, 3623–7.
- Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, 2007. Metallo-beta-lactamases as emerging resistance determinants in gram-negative pathogens: open issues. *Int J Antimicrob Agents*, 29, 380–8.
- D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W, 2000. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect. Control Hosp Epidemiol*, 21, 588–91.
- Da Silva GJ, Quinteira S, Bertolo E, 2004. Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* clone in the Iberian Peninsula. *J Antimicrob Chemother*, 54, 255–8.
- Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, 2009. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with *Kebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(5), 1868–73.
- Dalgic N, Ceylan Y, Sancar M, 2009. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis with intravenous and intraventricular colistin. *Ann Trop Paediatr*, 29(2), 141-7.
- Davis JS, McMillan M, Swaminathan A, Kelly JA, Piera KE, Baird RW, Currie BJ, Anstey NM, 2014. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter pneumonia*: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest*, 146, 1038–45.
- Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ, 2005. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*, 11, 1218–24.
- DeBord G, 1939. Organisms invalidating the diagnosis of gonorrhoeae by the smear method. *J Bacteriol*, 38, 119–20.
- DeBord G, 1942. Descriptions of Mimeae trib. nov. with three genera and three species and two new species of Neisseria from conjunctivitis and vaginitis. *Iowa State Coll J Sci*, 16, 471–80.
- Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, 2013 Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France. *Euro surveillance*, 18(31).

- Demiral T, 2010. *Acinetobacter* Enfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç. Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.
- Di Popolo A, Giannouli M, Triassi M, Brisse S, Zarrilli R, 2011. Molecular epidemiological investigation of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), 197–201.
- Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, Janssen P, Kaufmann ME, Garaizar J, Ursing J, Pitt TL, 1996. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol*, 34, 1519–25.
- Dijkshoorn L, van Vianen W, Degener JE, Michel MF, 1987. Typing of *Acinetobacter calcoaceticus* strains isolated from hospital patients by cell envelope protein profiles. *Epidemiol Infect*, 99, 659–67.
- Direkel S, Cicek AC, Karagoz A, Ejder NA, Oktay E, Delialioglu N, Ozgumus OB, Durmaz R, 2016. Antimicrobial Susceptibility and Molecular Characterization of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated in an University Hospital. *Microbiol*, 50(4), 522-534
- Dobrewski R, Savov E, Bernards AT, van den Barselaar M, Nordmann P, van den Broek PJ, Dijkshoorn L, 2006. Genotypic diversity and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolates in a Bulgarian hospital. *Clin Microbiol Infect*, 12, 1135–7.
- Doi Y, Murray GL, Peleg AY, 2015. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med*, 36, 85–98.
- Donald HM, Scaife W, Amyes SGB, Young HK, 2000. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA beta-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother*, 44, 196–9.
- Ecker JA, Massire C, Hall TA, Ranken R, Pennella TT, Agasino IC, Blyn LB, Hofstadler SA, Endy TP, Scott PT, Lindler L, Hamilton T, Gaddy C, Snow K, Pe M, Fishbain J, Craft D, Deye G, Riddell S, Milstrey E, Petrucci B, Brisse S, Harpin V, Schink A, Ecker DJ, Sampath R, Eshoo MW, 2006. Identification of *Acinetobacter* species and genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. *J Clin Microbiol*, 44, 2921–32.
- Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG, 2000. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol*, 38, 1008–15.
- Espinal P, Fugazza G, L'opez Y, 2011. Dissemination of an NDM-2-producing *Acinetobacter baumannii* clone in an Israeli Rehabilitation Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 5396–8.
- Esterly JS, Qi C, Malczynski M, Scheetz MH, 2010. Predictability of doripenem susceptibility in *Acinetobacter baumannii* isolates based on other carbapenem susceptibilities and *bla-OXA* gene status. *Pharmacotherapy*, 30, 354-60.
- Erbay A, Idil A, Gozel MG, 2009. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*, 34(6), 575-9.
- Evans BA, Brown S, Hamouda A, Findlay J, Amyes SG, 2007. Eleven novel OXA-51-like enzymes from clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*, 13, 1137–8.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH, 2007. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*, 29(1), 9-25.
- Falagas ME, Karveli EA, Siempos II, 2008. *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol Infect*, 136(8), 1009-19.
- Falagas ME, Kasiakou SK, 2005. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 40, 1333–41.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, 2006. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*, 4(2), 138-46.

- Falagas ME, Michalopoulos A, 2010. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(5), 779-88.
- Falagas ME, Mourtzoukou EG, Polemis M, 2007. Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from hospitalised patients in Greece and treatment implications. *Clin Microbiol Infect*, 13(8), 816-9.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, 2010. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*, 35(2), 194-9.
- Feil EJ, Smith JM, Enright MC, Spratt BG, 2000. Estimating recombinational parameters in *Streptococcus pneumoniae* from multilocus sequence typing data. *Genetics*, 154, 1439-50.
- Figueiredo S, Poirel L, Papa A, Koulourida V, Nordmann P, 2008. First identification of *VIM-4* metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(3), 289-90.
- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, 2002. *Acinetobacter*, *Chryseomonas*, *Flaviomonas* and *Stenotrophomonas*. *Diagnostic Microbiology-Bailey and Scott*, 378-83.
- Fournier PE, Richet H, 2006. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*, 42, 692-9.
- Frank U, Daschner FD 1989. In vitro activity of sulbactam plus ampicillin against hospital isolates of coagulase-negative Staphylococci and *Acinetobacter* species. *Infection*, 17(4), 272-4.
- Fulnecky EJ, Wright D, Scheld WM, Kanawati L, Shoham S, 2005. Amikacin and colistin for treatment of *Acinetobacter baumannii* meningitis. *J Infect*, 51, 249-51.
- Gales AC, Jones RN, Sader HS, 2006. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect*, 12, 315-21.
- Gales AC, Pfaller MA, Sader HS, Hollis RJ, Jones RN, 2004. Genotypic characterization of carbapenem-nonsusceptible *Acinetobacter* spp. isolated in Latin America. *Microb Drug Resist*, 10, 286-91.
- Gallagher JC, Rouse HM, 2008. Tigecycline for the treatment of *Acinetobacter* infections: a case series. *Ann Pharmacother*, 42(9), 1188-94.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, 2003. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis*, 36(9), 1111-8.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, 2005. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med*, 31, 649-55.
- Gaynes R, Edwards JR, 2005. National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*, 41, 848-54.
- Gerner-Smidt P, 1992. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol*, 30, 2680-5.
- Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J, 1991. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*, 29, 277-82.
- Ghaith DM, Zafer MM, Al-Agamy MH, Alyamani EJ, Booq RY, Almoazzamy O, 2017. The emergence of a novel sequence type of MDR *Acinetobacter baumannii* from the intensive care unit of an Egyptian tertiary care hospital. *Clin Microbial Antimicrob*, 16, 34.
- Giamarellou H, Poulakou G, 2009. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs*, 69(14), 1879-901.
- Gilad J, Carmeli Y, 2008. Treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter* species. *Drugs*, 68(2), 165-89.
- Gionco B, Pelayo JS, Venancio EJ, Cayo R, Gales AC, Carrara-Marroni FE, 2012. Detection of OXA-231, a new variant of *blaOXA-143*, in *Acinetobacter baumannii* from Brazil: a case report. *J. Antimicrob. Chemother*, 67, 2531-2.

- Girardello R, Visconde M, Cayo R, Figueiredo RC, Mori MA, Lincopan N, Gales AC, 2017. Diversity of polymyxin resistance mechanisms among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 87, 37–44.
- Gordon NC, Wareham DW, 2009. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother*, 63(4), 775–80.
- Gouby A, Carles-Nurit MJ, Bouziges N, Bourg G, Mesnard R, Bouvet PJ, 1992. Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of hospital outbreaks of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 30, 1588–91.
- Gounden R, Bamford C, van Zyl-Smit R, 2009. Safety and effectiveness of olistin compared with tobramycin for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *BMC Infect Dis*, 9, 26.
- Graser Y, Klare I, Halle E, Gantenberg R, Buchholz P, Jacobi HD, Presber W, Schonian G, 1993. Epidemiological study of an *Acinetobacter baumannii* outbreak by using polymerase chain reaction fingerprinting. *J Clin Microbiol*, 31, 2417–20.
- Grehn M, von Graevenitz A, 1978. Search for *Acinetobacter calcoaceticus* subsp. anitratus: enrichment of faecal samples. *J Clin Microbiol*, 8, 342–3.
- Griffith ME, Ceremuga JM, Ellis MW, Guyon CH, Hospenthal DR, Murray CK, 2006. *Acinetobacter* skin colonization of US Army Soldiers. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27, 659–61.
- Griffith ME, Ellis MW, Murray CK, 2006. *Acinetobacter* nares colonization of healthy US soldiers. *Infect. Control Hosp Epidemiol*, 27, 787–8.
- Griffith ME, Lazarus DR, Mann PB, Boger JA, Hospenthal DR, Murray CK, 2007. *Acinetobacter* skin carriage among US army soldiers deployed in Iraq. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28, 720–2.
- Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H, Vaneechoutte M, 1997. Multicenter study using standardized protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of *Acinetobacter spp.* *J Clin Microbiol*, 35, 3071–7.
- Hammerum AM, Larsen AR, Hansen F, 2012. Patients transferred from Libya to Denmark carried OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40(2), 191–2.
- Hartstein AI, Morthland VH, Rourke JW, Freeman JJ, Garber S, Sykes R, Rashad AL, 1990. Plasmid DNA fingerprinting of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies anitratus from intubated and mechanically ventilated patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 11, 531–8.
- Hasper D, Schefold JC, Baumgart DC, 2009. Management of severe abdominal infections. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*, 4(1), 57–65.
- Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, 2007. Susceptibility of *acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 376–8.
- Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH, 2008. Colistin heteroresistance in *acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(1), 351–2.
- Henriksen SD, 1973. Moraxella, *Acinetobacter*, and the Mimeae. *Bacteriol Rev*, 37, 522–61.
- Héritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P, 2005. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 4174–9.
- Heritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P, 2005. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 3198–202.
- Higgins PG, Lehmann M, Seifert H, 2010. Inclusion of OXA-143 primers in a multiplex polymerase chain reaction (PCR) for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter spp.* *Int J Antimicrob Agents*, 35, 30.
- Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H, 2010. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 65, 233–8.

- Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. 2009. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 5035–8.
- Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. 2004. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 1586–92.
- Holloway KP, Roupheal NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. 2006. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*, 40, 1939–45.
- Holton J. 1983. A note on the preparation and use of a selective differential medium for the isolation of *Acinetobacter* spp. from clinical sources. *J Appl Bacteriol*, 54, 141–2.
- Horrevorts A, Bergman K, Kollee L, Breuker I, Tjernberg I, Dijkshoorn L. 1995. Clinical and epidemiological investigations of *Acinetobacter* genospecies 3 in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*, 33, 1567–72.
- Hrabak J, Stolbova M, Studentova V, Fridrichova M, Chudackova E, Zemlickova H. 2012. NDM-1 producing *Acinetobacter baumannii* isolated from a patient repatriated to the Czech Republic from Egypt. *Euro surveillance*, 17(7).
- Hugh R. 1978. Classical methods for isolation and identification of glucose nonfermenting Gram-negative rods, p. 2. In G. L. Gilardi (ed.), *Glucose nonfermenting gram-negative bacteria in clinical microbiology*. CRC Press, Inc, Boca Raton, Fla.
- Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA. 2006. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 4114–23.
- Huys G, Cnockaert M, Nemec A, Dijkshoorn L, Brisse S, Vaneechoutte M, Swings J. 2005. Repetitive-DNA-element PCR fingerprinting and antibiotic resistance of pan-European multi-resistant *Acinetobacter baumannii* clone III strains. *J Med Microbiol*, 54, 851–6.
- Ikonomidis A, Ntokou E, Maniatis AN, Tsakris A, Pournaras S. 2008. Hidden VIM-1 metallo- β -lactamase phenotypes among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(1), 346–9.
- Ikonomidis A, Pournaras S, Maniatis AN, Legakis NJ, Tsakris A. 2006. Discordance of meropenem versus imipenem activity against *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 28, 376–7.
- Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ, Morente A, Bouza E. 2007. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*, 59, 583–5.
- Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. 1995. Plasmid-mediated dissemination of the metallo- β -lactamase gene bla (*IMP*) among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(4), 824–9.
- Jang TN, Lee SH, Huang CH. 2009. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect*, 73(2), 143–50.
- Janssen P, Coopman R, Huys G, Swings J, Bleeker M, Vos P, Zabeau M, Kersters K. 1996. Evaluation of the DNA fingerprinting method AFLP as a new tool in bacterial taxonomy. *Microbiology*, 142, 1881–93.
- Janssen P, Dijkshoorn L. 1996. High resolution DNA fingerprinting of *Acinetobacter* outbreak strains. *FEMS Microbiol. Lett*, 142, 191–4.
- Janssen P, Maquelin K, Coopman R, Tjernberg I, Bouvet P, Kersters K, Dijkshoorn L. 1997. Discrimination of *Acinetobacter* genomic species by AFLP fingerprinting. *Int J Syst Bacteriol*, 47, 1179–87.

- Jawad A, Hawkey PM, Heritage J, Snelling AM, 1994. Description of Leeds *Acinetobacter* Medium, a new selective and differential medium for isolation of clinically important *Acinetobacter* spp., and comparison with Herellea agar and Holton's agar. *J Clin Microbiol*, 32, 2353–8.
- Johnson JL, Anderson RS, Ordal EJ 1970. Nucleic acid homologies among oxidase-negative *Moraxella* species. *J Bacteriol*, 101, 568–73.
- Jones A, Morgan D, Walsh A, 2006. Importation of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp infections with casualties from Iraq. *Lancet Infect Dis*, 6, 317–8.
- Jones RN, Deshpande L, Fritsche TR, Sader HS, 2004. Determination of epidemic clonality among multidrug-resistant strains of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in the MYSTIC Programme (USA, 1999–2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 49, 211–6.
- Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, 2007. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*, 45, 227–30.
- Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, Vega S, Zurita J, Cepparulo M, Castanheira M, 2013. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*, 17, 672–81.
- Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, 2005. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52, 71–4.
- Jones RN, Sader HS, Fritsche TR, Rhomberg PR, 2006. Carbapenem susceptibility discords among *Acinetobacter* isolates. *Clin Infect Dis*, 42, 158.
- Juni E, 1978. Genetics and physiology of *Acinetobacter*. *Annu Rev Microbiol*, 32, 349–71.
- Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L, 2011. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1260–2.
- Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, 2006. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*, 28(4), 366–9.
- Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, 2007. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med*, 33(7), 1162–7.
- Karageorgopoulos DE, Falagas ME, 2008. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*, 8(12), 751–62.
- Karagoz A, Baran I, Aksu N, Acar S, Durmaz R, 2014. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Tek Klonlu *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Karakterizasyonu ve Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi. *Mikrobiyol Bul*, 48(4), 566–76.
- Karmostaji A, Peerayeh SN, Salmanian AH, 2013. Antimicrobial susceptibility profiling and genomic diversity of *Acinetobacter baumannii* isolates: A study in western Iran. *Iran J Microbiol*, 5(3), 195–202.
- Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME, 2005. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 3136–46.
- Katragkou A, Roilides E, 2005. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol*, 43, 4916–7.
- Kämpfer P, Tjernberg I, Ursing J, 1993. Numerical classification and identification of *Acinetobacter* genomic species. *J Appl Bacteriol*, 75, 259–268.
- Kempf M, Rolain JM, 2000. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(2), 105–14.
- Kendirli T, Aydın HI, Hacıhamdioglu D, 2004. Meningitis with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *J Hosp Infect*, 56(4), 328.

- Keyik S, Arslan U, Türk Dağı H, Seyhan T, Fındık D, 2014. Investigation of OXA type beta-lactamases and PFGE patterns in *Acinetobacter baumannii* strains resistant to carbapenems. *Mikrobiyol Bul*, 48(4), 556-65.
- Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, 2009. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis*, 9(4), 245-55.
- Kim YA, Choi JY, Kim CK, 2007. Risk factors and outcomes of bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis*, 1-7.
- Ko KS, Suh JY, Kwon KT, 2007. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother*, 60(5), 1163-7.
- Koeleman JG, Stoof J, Biesmans DJ, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, 1998. Comparison of amplified ribosomal DNA restriction analysis, random amplified polymorphic DNA analysis, and amplified fragment length polymorphism fingerprinting for identification of *Acinetobacter* genomic species and typing of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 36, 2522-9.
- Koeleman JG, Stoof J, Van Der Bijl MW, Vandenbroucke Grauls CM, Savelkoul PH, 2001. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol*, 39, 8-13.
- Kopterides P, Koletsi PK, Michalopoulos A, 2007. Exposure to quinolones is associated with carbapenem resistance among colistin-susceptible *Acinetobacter baumannii* blood isolates. *Int J Antimicrob Agents*, 30(5), 409-14.
- Kraniotaki E, Manganelli R, Platsouka E, Grossato A, Paniara O, Palu G, 2006. Molecular investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, with characterisation of class 1 integrons. *Int J Antimicrob Agents*, 28, 193-9.
- Kropec A, Hubner J, and Daschner FD, 1993. Comparison of three typing methods in hospital outbreaks of *Acinetobacter calcoaceticus* infection. *J Hosp Infect*, 23, 133-141.
- Kwon KT, Oh WS, Song JH, 2007. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, 59(3), 525-30.
- Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, 2002. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med*, 162(13), 1515-20.
- Lautrop H, 1974. Bergey's manual of determinative bacteriology. Williams&Wilkins Co, Baltimore, MD.
- Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, Rossolini GM, Chong Y, 2005. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, bla(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 4485-91.
- Lee SO, Kim NJ, Choi SH, 2004. Risk factors for acquisition of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 224-8.
- Lee YT, Huang LY, Chiang DH, Chen CP, Chen TL, Wang FD, 2009. Differences in phenotypic and genotypic characteristics among imipenem-non-susceptible *Acinetobacter* isolates belonging to different genomic species in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*, 34(6), 580-4.
- Lemoigne M, Girard H, Jacobelli G, 1952. Soil bacteria easily utilizing 2-3, butanediol. *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 82, 389-98.
- Lessel EF, 1971. Subcommittee on nomenclature of Moraxella and allied bacteria. *Int J Syst Bacteriol*, 21, 213-4.
- Levin AS, Barone AA, Penco J, 1999. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*, 28(5), 1008-11.
- Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF, 2003. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents*, 21, 58-62.

- Li J, Rayner CR, Nation RL, 2006. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(9), 2946-50.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, 2006. Colistin: there-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*, 6, 589-601.
- Lin MF, Lan CY, 2014. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*, 2, 787-814.
- Lin YC, Hsia KC, Chen YC, Sheng WH, Chang SC, Liao MH, 2010. Genetic basis of multidrug resistance in *Acinetobacter* clinical isolates in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*, 54(5), 2078-84.
- Lin MF, Chang KC, Lan CY, Chou J, Kuo JW, Chang CK, 2011. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in five proximal hospitals in Taiwan. *Jpn J Infect Dis*, 64(3), 222-7.
- Linden PK, Paterson DL, 2006. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*, 43(Suppl 2), 89-94.
- Lisa LM, Trish M. P, 2008. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options, *Clinical Infectious Diseases*, 46, 1254-63
- Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE, 2016. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 47, 317-23.
- Lorente L, Jiménez A, Martín MM, 2009. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/ tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents*, 33(5), 464-8.
- Lu PL, Doumith M, Livermore DM, Chen TP, Woodford N, 2009. Diversity of carbapenem resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii* from a Taiwan hospital: spread of plasmid-borne OXA-72 carbapenemase. *J Antimicrob Chemother*, 63(4), 641-7.
- Luna CM, Aruj PK, 2007. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. *Respirology*, 12(6), 787-91.
- Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP, 2010. Multidrug resistance *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis*, 2(3), 291-304.
- Magnet S, Courvalin P, Lambert T, 2001. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 3375-80.
- Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG, 1998. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 3140-5.
- Mandel AD, Wright K, McKinnon JM, 1964. Selective medium for isolation of *Mima* and *Herellea* organisms. *J Bacteriol*, 88, 1524-5.
- Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydn E, Lal H, Quale J, 2000. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis*, 31, 101-6.
- Mannheim W, Stenzel W, 1962. Zur Systematik der obligat aeroben gram-negativen Diplobakterien des Menschen. *Zentralbl Bakteriol* 198, 55-83.
- Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, 2004. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA*, 292, 3006-11.
- Maragakis LL, Perl TM, 2008. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*, 46(8), 1254-63.
- Marchaim D, Navon-Venezia S, Leavitt A, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y, 2007. Molecular and epidemiologic study of polyclonal outbreaks of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an Israeli hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28, 945-50.

- Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, Tarabeia J, Fefer I, Schwaber MJ, Carmeli Y, 2007. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol, 45, 1551–5.
- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, 2003. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care, 7, 78-83.
- Matsuzaki S, Rashel M, Uchiyama J, 2005. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. J Infect Chemother, 11(5), 211-9.
- Maviglia R, Nestorini R, Pennisi M, 2009. Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. Curr Drug Targets, 10(9), 895-905.
- Máder K, Terhes G, Hajdu E, 2009. Outbreak of septicaemic cases caused by *Acinetobacter ursingii* in a neonatal intensive care unit. Int J Med Microbiol. 2009.
- Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN, 2009. Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter spp.* in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. J Antimicrob Chemother, 63(1), 55-9.
- Merkier AK, Centron D, 2006. *blaOXA-51*-type beta-lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*. Int J Antimicrob Agents, 28, 110–3.
- Mesli E, Berrazeg M, Drissi M, Bekkhoucha SN, Rolain JM, 2013. Prevalence of carbapenemase-encoding genes including New Delhi metallo- β -lactamase in *Acinetobacter* species, Algeria. International Journal of Infectious Diseases, 17(9), 739–43.
- Michalopoulos A, Falagas ME, 2008. Colistin and polymyxin B in critical care. Crit Care Clin, 24(2), 377-91.
- Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili, 2008. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. Respir Med, 102(3), 407-12.
- Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, 2005. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care, 9(1), R53-9.
- Mody L, Bradley SF, Strausbaugh LJ, Muder RR, 2001. Prevalence of ceftriaxone- and ceftazidime-resistant gram-negative bacteria in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol, 22, 193–4.
- Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, Henry R, Crane B, St Michael F, Cox AD, Adler B, Nation RL, Li J, Boyce JD, 2010. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. Antimicrob Agents Chemother, 54, 4971–7.
- Mohajeri P, Farahani A, Feizabadi MM, Ketabi H, Abiri R, Najafi F, 2013. Antimicrobial susceptibility profiling and genomic diversity of *Acinetobacter baumannii* isolates: A study in western Iran. J Microbiol, 5(3), 195-202.
- Mohajeri P, Farahani A, Mehrabzadeh RS, 2017. Molecular Characterization of Multidrug Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii* Isolated from Intensive Care Units in West of Iran. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 11(2), 20-22.
- Montero A, Ariza J, Corbella X, 2002. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 46(6), 1946-52.
- Montero A, Ariza J, Corbella X, 2004. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. J Antimicrob Chemother, 54, 1085–91.
- Mostachio AK, Levin AS, Rizek C, Rossi F, Zerbini J, Costa SF, 2012. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.* isolates in Brazil. Int J Antimicrob Agents, 39, 396–401.

- Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, 2006. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect*, 53, 274-8.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA, 2008. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med*, 358, 1271-81.
- Murray CK, Hospenthal DR, 2008. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis*, 18(6), 502-6.
- Murray CK, Roop SA, Hospenthal DR, 2006. Bacteriology of war wounds at the time of injury. *Mil Med*, 171, 826-9.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM, 2004. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with characterized beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 1313-9.
- Mussi MA, Gaddy JA, Cabruja M, Arivett BA, Viale AM, Rasia R, Actis LA, 2010. The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light. *J Bacteriol*, 192, 6336-45.
- Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y, 2007. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 59, 772-4.
- Nemec A, De Baere T, Tjernberg I, Vanechoutte M, van der Reijden TJ, Dijkshoorn L, 2001. *Acinetobacter ursingii* sp. nov. and *Acinetobacter schindleri* sp. nov., isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*, 51, 1891-9.
- Nemec A, Dijkshoorn L, Cleenwerck I, De Baere T, Janssens D, Van Der Reijden TJ, Jezek P, Vanechoutte M, 2003. *Acinetobacter parvus* sp. nov., a small-colony-forming species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*, 53, 1563-7.
- Nemec A, Dijkshoorn L, van der Reijden TJ, 2004. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J Med Microbiol*, 53, 147-53.
- Nemec A, Janda L, Melter O, Dijkshoorn L, 1999. Genotypic and phenotypic similarity of multiresistant *Acinetobacter baumannii* isolates in the Czech Republic. *J Med Microbiol*, 48, 287-96.
- Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK, 2006. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother*, 58, 1078-81.
- Nishimura Y, Ino T, Iizuka H, 1988. *Acinetobacter radioresistens* sp. nov. isolated from cotton and soil. *Int J Syst Bacteriol*, 38, 209-11.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T, 2009. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(4), 228-36.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L, 2011. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*, 17(10), 1791-8.
- Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, Korten V, Quintana A, Laeuffer JM, Seak JC, Flamm RK, Morrissey I, group Cs, 2011. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J Antimicrob Chemother*, 66, 1070-8.
- Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR, 2011. Does broad-spectrum β -lactam resistance due to *NDM-1* herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(4), 689-92.
- Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, 2008. Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*, 61, 1369-75.
- Oteo J, Garcia-Estebanez C, Miguelanez S, 2007. Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Infect*, 55, 260-6.
- Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D, 2007. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*, 59, 473-7.
- Pachon-Ibanez ME, Jimenez-Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J, 2004. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 4479-81.

- Pagel JE, Seyfried PL, 1976. Numerical taxonomy of aquatic *acinetobacter* isolates. J Gen Microbiol, 95, 220–32.
- Pasteran F, Albornoz E, Faccone D, 2012. Emergence of *NDM-1*-producing *Klebsiella pneumoniae* in Guatemala. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 67(7), 1795–7.
- Patzner JA, Dzierzanowska D, Turner PJ, 2008. Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997-2007). J Antimicrob Chemother, 62(2), 369-74.
- Peleg AY, Adams J, Paterson DL, 2007. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 51, 2065–9.
- Peleg AY, Breij A, Adams MD, Cerqueira GM, Mocali S, Galardini M, Nibbering PH, Earl AM, Ward DV, Paterson DL, Seifert H, Dijkshoorn L, 2012. The success of *acinetobacter* species; genetic, metabolic and virulence attributes. PLoS ONE, 7, e46984.
- Peleg AY, Potoski BA, Rea R, 2007. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. J Antimicrob Chemother, 59, 128-31,
- Peleg AY, Seifert H, David L, 2008. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. Clinical Microbiology Reviews, 538-82.
- Perez JAE, Escobar NMO, Castro-Cardozo B, 2013. Outbreak of *NDM-1*-producing *Klebsiella pneumonia* in a neonatal unit in Colombia. Antimicrob Agents Chemother, 57(4), 1957–60.
- Perichon B, Bogaerts P, Lambert T, 2008. Sequence of conjugative plasmid PIP1206 mediating resistance to aminoglycosides by 16S rRNA methylation and to hydrophilic fluoroquinolones by efflux. Antimicrob Agents Chemother, 52(7), 2581-92,
- Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME, 2008. Colistin monotherapy vs combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. Clin Microbiol Infect, 14(9), 816-27.
- Piechaud D, Piechaud M, Second L, 1951. Etude de 26 souches de *Moraxella iwoffi*. Ann Inst Pasteur, 80, 97–9.
- Pintado V, San Miguel LG, Grill F, 2008. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. J Infect, 56(3), 185-9.
- Playford EG, Craig JC, Iredell JR, 2007. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. J Hosp Infect, 65, 204–11.
- Podnos YD, Cinat ME, Wilson SE, Cooke J, Gornick W, Thrupp LD, 2001. Eradication of multi-drug resistant *Acinetobacter* from an intensive care unit. Surg Infect (Larchmt), 2, 297–301.
- Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P, 2011. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. IUBMB Life, 63(12), 1061-7.
- Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P, 2004. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother, 48, 15–22.
- Poirel L, Naas T, Nordmann PP, 2010. Diversity, epidemiology, and genetics of class D-lactamases. Antimicrob. Agents Chemother, 54, 24–38.
- Poirel L, Nordmann P, 2006. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect, 12, 826–36.
- Poirel L, Nordmann P, 2006. Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene *blaOXA-58* in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 50, 1442–8.
- Poirel L, Pitout JD, Nordmann P, 2007. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. Future Microbiol, 2, 501–12.
- Potron A, Poirel L, Nordmann P, 2015. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Int J Antimicrob Agents, 45, 568–85.

- Poirel L, Pitout JD, Nordmann P, 2007. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiol*, 2, 501–12.
- Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, 2009. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect*, 58(4), 273–84.
- Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, 2006. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*, 57(3), 557–61.
- Qi C, Malczynski M, Parker M, Scheetz MH, 2008. Characterization of genetic diversity of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains collected from 2004 to 2007. *J Clin Microbiol*, 46(3), 1106–9.
- Queenan AM, Bush K, 2007. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 440–58.
- Queenan AM, Pillar CM, Deane J, Sahm DF, Lynch AS, Flamm RK, Peterson J, Davies TA, 2012. Multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. in the USA and activity profile of key agents: results from CAPITAL Surveillance 2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 73, 267–70.
- Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME, 2007. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs*, 67(13), 1829–49.
- Rahal J, 2006. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*, 43, 95–9.
- Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM, Clark NM, 2007. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy*, 27, 1198–201.
- Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN, 2006. Clonal occurrences of multidrug-resistant gram-negative bacilli: report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Surveillance Program in the United States (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 54, 249–57.
- Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, 2000. Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of *bla(IMP)* allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(5), 1229–35.
- Rice LB, 2006. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 43, 100–5.
- Piran A, Shahcheraghi F, Solgi H, Rohani M, Badmasti F, 2017. A Reliable combination method for identification and typing of epidemic clones among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Genet Evol*, 54, 501–7.
- Robledo IE, Aquino EE, Santeetal MI, 2010. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 1354–7.
- Rodríguez Guardado A, Blanco A, Asensi V, 2008. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother*, 61(4), 908–13.
- Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L, 2010. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 54, 3484–8.
- Rossau R, van Landschoot A, Gillis M, de Ley J, 1991. Taxonomy of Moraxellaceae fam. nov. a new bacterial family to accommodate the genera *Moraxella*, *Acinetobacter*, and *Psychrobacter* and related organisms. *Int J Syst Bacteriol*, 41, 310–9.
- Rumbo C, Gato E, Lopez M, Ruiz de Alegria C, Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Vila J, Pachon J, Cisneros JM, Rodriguez-Bano J, Pascual A, Bou G, Tomas M, Spanish Group of Nosocomial I, Mechanisms of A, Resistance to A, Spanish Society of Clinical M, Infectious D, Spanish Network for Research in Infectious D, 2013. Contribution of efflux pumps, porins, and β -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 57, 5247–57.
- Ruzin A, Keeney D, Bradford PA, 2007. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Antimicrob Chemother*, 59, 1001–4.

- Saballs M, Pujol M, Tubau F, 2006. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother*, 58, 697–700.
- Schaub IG, Hauber FD, 1948. A biochemical and serological study of a group of identical unidentifiable gram-negative bacilli from human sources. *J Bacteriol* 56:379–85.
- Scott P, Deye G, Srinivasan A, 2007. An out break of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis*, 44, 1577–84.
- Seifert H, Boullion B, Schulze A, Pulverer G, 1994. Plasmid DNA profiles of *Acinetobacter baumannii*: clinical application in a complex endemic setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 15, 520–8.
- Segal H, Garry S & Elisha BG, 2005. Is *ISABA-1* customized for *Acinetobacter*? *FEMS Microbiol Lett*, 243, 425–9.
- Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M, 1997. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol*, 35, 2819–25.
- Seifert H, Dijkshoorn L, Gielen J, Nemec A, Osterhage K, Erhard M, Krut O, 2007. Abstr. 107th Gen. Meet. Am. Soc. Microbiol., abstr. C-172. American Society for Microbiology, Washington, DC.
- Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, Heersma H, Dijkshoorn L, 2005. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 43, 4328–35.
- Seifert H, Gerner-Smidt P, 1995. Comparison of ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis for molecular typing of *Acinetobacter* isolates. *J Clin Microbiol*, 33, 1402–7.
- Seifert H, Schulze A, Baginski R, Pulverer G, 1994. Plasmid DNA fingerprinting of *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, 32, 82–86.
- Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H, 2006. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Antimicrob Chemother*, 58, 1099–100.
- Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G, 1994. Bacteremia due to *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. *Infection*, 22, 379–85.
- Shoja S, Moosavian M, Rostami S, Abbasi F, Tabatabaiefar MA, Peymani A, 2016. Characterization of Oxacillinase and Metallo- β -lactamase Genes and Molecular Typing of Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, South-West of Iran. *Microbiol*, 9(5).
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, 2006. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug resistant organisms in healthcare settings. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S, National Healthcare Safety Network T, Participating NF, 2013. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34, 1–14.
- Silbert S, Pfaller MA, Hollis RJ, Barth AL, Sader HS, 2004. Evaluation of three molecular typing techniques for nonfermentative gram negative bacilli. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25, 847–51.
- Srinivasan VB, Rajamohan G, Pancholi P, Stevenson K, Tadesse D, Patchanee P, 2009. Genetic relatedness and molecular characterization of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in central Ohio, USA. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 8, 21.
- Skerman VBD, McGowan V, Sneath PHA, 1980. Approved list of bacterial names. *Int J Syst Bacteriol*, 30, 225–420.
- Snelling AM, Gerner-Smidt P, Hawkey PM, Heritage J, Parnell P, Porter C, Bodenham AR, Inglis T, 1996. Validation of use of whole-cell repetitive extragenic palindromic sequence-based PCR (REP-PCR) for typing strains belonging to the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex and application of the method to the investigation of a hospital outbreak. *J Clin Microbiol* 34, 1193–202.

- So L, Kim NJ, Choi SH, 2004. Risk factors for acquisition of imipenem resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 224–8.
- Souli M, Galani I, Giamarellou H, 2008. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram negative bacilli in Europe. *Euro Surveill*, 13(47).
- Srinivasan VB, Rajamohan G, Pancholi P, Stevenson K, Tadesse D, Patchanee P, 2009. Genetic relatedness and molecular characterization of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in central Ohio, USA. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 8, 21.
- Stoeva T, Higgins PG, Savov E, Markovska R, Mitov I, Seifert H, 2009. Nosocomial spread of OXA-23 and OXA-58 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a Bulgarian hospital. *J Antimicrob Chemother*, 63(3), 618-20.
- Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP, 2005. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 3, 915–22.
- Suh B, Shapiro T, Jones R, 1995. In vitro activity of beta-lactamase inhibitors against clinical isolates of *Acinetobacter* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 21(2), 111-4.
- Tan CH, Li J, Nation RL, 2007. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(9), 3413-5.
- Tao C, Kang M, Chen Z, 2009. Microbiologic study of the pathogens isolated from wound culture among Wenchuan earthquake survivors. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 63(3), 268-70.
- Tian GB, Adams-Haduch JM, Taracila M, Bonomo RA, Wang HN, Doi Y, 2011. Extended-spectrum AmpC cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: aDC-56 confers resistance to cefepime. *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 4922–5.
- Tien HC, Battad A, Bryce EA, 2007. Multi-drug resistant *Acinetobacter* infections in critically injured Canadian Forces soldiers. *BMC Infect Dis*, 7, 95.
- Tjernberg I, Lindh E, Ursing J, 1989. A quantitative bacterial dot method for DNA-DNA hybridization and its correlation to the hydroxyapatite method. *Curr Microbiol*, 18, 77–81.
- Tjernberg I, Ursing J, 1989. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS*, 97, 595–605.
- Towner KJ, 2009. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*, 73(4), 355-63.
- Tsakris A, Ikonomidis A, Pournarasetal A, 2006. VIM-1 metallo β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Emerging Infectious Diseases*, 12(6), 981–3.
- Turton JF, Kaufmann ME, Gill MJ, 2006. Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *J Clin Microbiol*, 44, 2630–4.
- Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL, 2006. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol*, 44, 2974-6.
- Uma Karthika R, Srinivasa Rao R, Sahoo S, Shashikala P, Kanungo R, Jayachandran S, Prashanth K, 2009. 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*, 58, 430–5.
- Urban C, Mariano N, Rahal JJ, 2001. Polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate susceptible to recombinant BPI and cecropin P1. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 994–5.
- Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ, 2003. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*, 36, 1268–74.
- Van Dessel H, Dijkshoorn L, Van der Reijden T, Bakker N, Paauw A, van den Broek P, Verhoef J, Brisse S, 2004. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol*, 155, 105–112.
- Vatopoulos A, 2008. High rates of metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece a review of the current evidence. *Euro Surveill*, 13(4).

- Villegas MV, Hartstein AI, 2003. *Acinetobacter* outbreaks, 1977–2000. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24, 284–95.
- Von Lingelsheim W, 1908. Beitrage zur Epidemiologie der epidemischen Genickstarre nach den Ergebnissen der letzten Jahre. *Z Hyg Infektkrankh*, 59,457–60.
- Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ, 2006. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 3479–84.
- Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P, 2005. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 306–25.
- Walther-Rasmussen J, Høiby N, 2006. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*, 57, 373–83.
- Warskow AL, Juni E, 1972. Nutritional requirements of *Acinetobacter* strains isolated from soil, water, and sewage. *J Bacteriol*, 112, 1014–6.
- Weaver RE, Actis LA, 1994. Identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*, 32, 1833.
- Weernink A, Severin WPJ, Tjernberg I, Dijkshoorn L, 1995. Pillows, an unexpected source of *Acinetobacter*. *J Hosp Infect*, 29,189–99.
- Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H, 1997. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*, 35, 1394–7.
- Wenzler E, Goff DA, Humphries R, Goldstein EJC, 2017. Anticipating the Unpredictable: A Review of Antimicrobial Stewardship and *Acinetobacter* Infections. *Infect Dis Ther*, 6, 149–72.
- Werneck JS, Picao RC, Girardello R, Cayo R, Marguti V, Dalla-Costa L, Gales AC, Antonio CS, Neves PR, Medeiros M, Mamizuka EM, Elmor de Araujo MR, Lincopan N, 2011. Low prevalence of *blaOXA-143* in private hospitals in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, 55, 4494–5.
- Wilks M, Wilson A, Warwick S, 2006. Control of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*—*calcoaceticus* colonization and infection in an intensive care unit (ICU) without closing the ICU or placing patients in isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 27, 654–8.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB, 2004. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24, 179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*, 39, 309–17.
- Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H, 2000. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis*, 31, 690–7.
- Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA, 2002. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*, 34, 1425–30.
- Wood GC, Mueller EW, Croce MA, 2005. Evaluation of a clinical pathway for ventilator-associated pneumonia: changes in bacterial flora and the adequacy of empiric antibiotics over a three-year period. *Surg Infect (Larchmt)*, 6(2), 203–13.
- Wroblewska MM, Dijkshoorn L, Marchel H, van den Barselaar M, Swoboda-Kopec E, van den Broek PJ, Luczak M, 2004. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect*, 57, 300–7.
- Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, 2006. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents*, 27(4), 285–9.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, 2001. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, *KPC-1*, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(4), 1151–61.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, 2009. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *blaNDM-1*, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(12), 5046–54.

- Yoo JH, Choi JH, Shin WS, Huh DH, Cho YK, Kim KM, Kim MY, Kang MW, 1999. Application of in frequent-restriction-site PCR to clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Serratia marcescens*. J Clin Microbiol, 37, 3108–12.
- Yoon J, Urban C, Terzian C, 2004. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother, 48(3), 753-7.
- Yun HC, Murray CK, Roop SA, Hospenthal DR, Gouridine E, Dooley DP, 2006. Bacteria recovered from patients admitted to a deployed U.S. military hospital in Baghdad, Iraq. Mil Med, 171, 821–5.
- Zanetti G, Blanc DS, Federli I, 2007. Importation of *Acinetobacter baumannii* into a burn unit: a recurrent outbreak of infection associated with widespread environmental contamination. Infect Control Hosp Epidemiol, 28, 723–5.
- Zarrilli R, Casillo R, Di PA, 2007. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. Clin Microbiol Infect, 13, 481–9.
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannoulia M, Tsakrisc A, 2013. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. International Journal of Antimicrobial Agents, 41(1), 11–19.
- Zeka AN, Poirel L, Sipahietal OR, 2013. *GES-type* and *OXA-23* carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 69(4), 1145– 6.
- Zhanel GG, DeCorby M, Nichol KA, 2008. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. Diagn Microbiol Infect Dis, 62(1), 67-79.
- Zhao S, Jiang D, Xu P, Zhang Y, Shi H, Cao H, Wu Q, 2015. An investigation of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in a comprehensive hospital of East China Ann Clin Microbiol Antimicrob, 14, 7.
- Zhou Z, Du X, Wang L, Yang Q, Fu Y, Yu Y, 2011. Clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baylyi* strain coharboring blaSIM-1 and blaOXA-23 from China. Antimicrob Agents Chemother, 55, 5347–9.

7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

- İsim : Büşra PEKİNCE
- Doğum Yeri : Yenimahalle
- Doğum Tarihi : 06.06.1992
- Uyruğu : TC
- Medeni Durumu : Evli
- Ehliyet : B Sınıfı (2010)
- Mail : busraerisgin@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

- Ayyıldız Anadolu Lisesi (2006-2010)
- Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi – Moleküler Biyoloji ve Genetik (2010-2014)
- Heinrich Heine Üniversitesi (Düsseldorf-ALMANYA) (2012-2013)
- Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi - Mikrobiyoloji (Yüksek lisans) (2015-2018)

YABANCI DİL DÜZEYİ

- İngilizce (iyi)
- Almanca (başlangıç)

KURS VE SERTİFİKALAR

- İş Sağlığı ve Güvenliği Kursu – C Sınıfı İş Güvenliği Uzmanı
- ERASMUS Programı Başarı Sertifikası (2013)
- İngilizce Öğrenim Sertifikası (Intermediate)
- Almanca Öğrenim Sertifikası (A2)

LABORATUVAR TECRÜBELERİ

- Besiyeri hazırlama
- Hücre kültürü hazırlama
- Gram boyama
- DNA izolasyonu
- Plazmid izolasyonu
- PCR
- Pulsed-field jel elektroforesi
- Transdüksiyon
- Transformasyon

HAZIRLANAN TEZLER

- *Escherichia coli*’ de farklı metal streslerine karşı *crp* ve *cya* genlerinin cevabı
- Yaygın ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının Pulsed-Field jel elektroforezi yöntemi ile genotiplendirilmesi