

Acinetobacter İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç

Acinetobacter Infections: Microbiological Diagnosis and Resistance

Tuna DEMIRDAL¹

¹ Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZET

Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. infeksiyonları tüm dünyada infeksiyon hastalıkları uzmanlarının çözülmesi gereken önemli bir sorunu olarak görülmektedir. *Acinetobacter* spp. nozokomiyal salgınlara yol açmakta ve artan oranlarda çoklu ilaca direnç göstermektedir. Direnç beta-laktamların hidrolizi, dış membran proteinindeki değişiklikler ve eflüks pompalarının aktivitesindeki artışla olabilmektedir. Bu makale *Acinetobacter* spp. direnci ile ilgili güncel bilgileri içermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter*, İlaç direnci, İnfeksiyon

SUMMARY

Acinetobacter Infections: Microbiological Diagnosis and Resistance

Tuna DEMIRDAL¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Kocatepe, Afyonkarahisar, Turkey

Infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. present challenges to infectious diseases physicians worldwide. *Acinetobacter* spp. emerge as a cause of nosocomial outbreaks and are characterized by increasing multidrug resistance. Described resistance mechanisms include hydrolysis by beta-lactamases, alterations in outer membrane proteins and penicillin-binding proteins, and increased activity of efflux pumps. This article is included as a contribution to the current knowledge of resistance of the microorganism.

Key Words: *Acinetobacter*, Drug resistance, Infection

Bir bakterinin öneminin artması, o bakterinin morfolojisinin, gelişmesi için gerekli ihtiyaçların, oluşturduğu infeksiyonların insidansının, patojenitesinin, antibiyotiklere direnç ve duyarlılığının değerlendirilmesiyle olur. *Acinetobacter* spp.'nin yıllarca tabiatta saprofitik bir mikroorganizma olarak kaldığı düşünülmektedir.

Ancak bugün, bazı faktörler nedeniyle bu bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi infeksiyonlara neden olan nozokomiyal patojenler olarak bilinmektedir. *Acinetobacter* spp. bakteremi, nozokomiyal pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, sekonder menenjit ve yanıklı hastalarda süperinfeksiyonlara yol açabilir.

Ayrıca, toplumdan kazanılmış şiddetli infeksiyonlarda da etken olabilmektedir. Günümüzde genel özellikleri oldukça iyi bilinen bir bakteri grubu olan *Acinetobacter* spp. uzun yıllar mikrobiyoloji laboratuvarlarında "bilinmeyen" mikroorganizmalar olarak rapor edilmiştir. İsimlendirilmelerindeki ana uzlaş 1970'li yıllardan sonra olmuştur. Zaten hastane infeksiyonlarındaki öneminin ortaya çıkması da bu tarihten sonraki dönemlere rast gelir. Günümüzde *Acinetobacter* spp.'yi önemli kılan iki temel unsur bulunmaktadır; birincisi çoğu hastanede bu mikroorganizmanın insidansının yüksek olması, ikincisi de çoklu ilaca direncin gelişmiş olmasıdır. *Acinetobacter* spp. bazı beta-laktam antibiyotiklere doğal dirençlidir ve diğer ilaçlara karşı da artan bir direnç profili söz konusudur. Bundan 40 yıl kadar önce *Acinetobacter* spp. ampisiline %60-70, gentamisin ve nalidiksik aside %90'ın üzerinde, klo-ramfenikole %60 dolayında duyarlı idi ve tedavi edilmeleri çok kolaydı. Ancak son 20 yılda hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması sonucu çoklu ilaca dirençli (ÇİD) *Acinetobacter* spp. izole edilir olmuştur. Bugün *Acinetobacter* genusuna ait en az 33 farklı tür tanımlanmıştır. Ancak bunların çok az bir kısmının klinik olarak önemi vardır. Bunların içinde "*Acinetobacter baumannii* kompleksi" *Acinetobacter* spp.'nin neden olduğu hastane infeksiyonları ve salgınlarının çok büyük bir bölümünden sorumludur. Kompleksin üyelerini rutin laboratuvar testleri ile ayırmak çok zordur, bu yüzden *A. baumannii* raporlarının aksi dışlanmadıkça diğer üyeleri de kapsadığı varsayılmalıdır. Bu konudaki bazı ayrıntılar aşağıdaki bölüm içinde verilmiştir^[1-3].

TÜRLERİN TANIMLANMASI

Uzun bir süre klasik fenotipik yöntemler türlerin tanımlanmasında kullanılmıştır. Son zamanlarda ise genotipik yöntemler de bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, spektrofotometrik (fenotipik temele dayanırlar) yöntemler de tercih edilebilmektedir.

Fenotipik Yöntemler

DNA-DNA hibridizasyonu bakteri türlerinin tanımlanmasında altın standarttır. İlk kez 1986 yılında bu yöntemi kullanan Bouvet ve Grimont, *Acinetobacter* genusu içinde 12 genomik tür tanımlamışlardır. Bu çalışmada 28 fenotipik test kullanmışlardır. Bu tanımlama şeması daha sonra 37, 41 ve 44°C'de üreme, glukozdan asit üretimi, jelatin hidrolizi, 14 farklı karbon kaynağını kullanma gibi ilavelerle basit-

leştirilmiştir. Devam eden çalışmalarda *A. baumannii* ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU ayrılamazken, *Acinetobacter calcoaceticus* ve *Acinetobacter* genomik tür 3 yalnızca farklı sıcaklıklarda üreme özellikleriyle ayrılabilmektedir. Bu gözlemler *A. calcoaceticus-A. baumannii* kompleksinden söz edilmesine sebep olmuştur. Bouvet ve Grimont'un fenotipik identifikasyon sistemi standart yöntem olarak kabul görmektedir^[4]. Ancak bu yöntemler standart mikrobiyoloji laboratuvarları için zahmetli ve zor işlemlerdir. Ne yazık ki rutin laboratuvarlarda diğer bakterilerin tanımlanması için kullanılan basit fenotipik testler, *Acinetobacter* türlerini ayırt etmede güvenilir değildir. *Acinetobacter* türlerinin tanımlanmasında kullanılan manuel ve yarı otomatik ticari testlerden API 20NE, VITEK 2, Phoenix ve MicroScan WalkAway ile elde edilen sonuçlar problemlidir. Bu ticari kitlerle *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 13TU ve *Acinetobacter* genomik tür 3, *A. baumannii* olarak isimlendirilir^[5-9]. Yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada *Acinetobacter* türlerini tanımlamada güvenilir yöntemler kullanılmadığı için, *A. baumannii* vurgusu yapıldığında; *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 13TU ve *Acinetobacter* genomik tür 3 birlikte anlaşılmalıdır (Yazının bundan sonraki bölümleri de bu çerçevede değerlendirilmelidir).

Genotipik Yöntemler

DNA fragman temeline dayalı tanımlama yöntemleri: Bunlar ribotiplendirme, amplifiye 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi (ARDRA), tRNA halka parmak izi (fingerprint), AFLP ile yüksek rezolüsyonlu parmak izi (fingerprint) analizi yöntemlerini içermektedir. Bugün için ARDRA (PCR-RFLP) ve AFLP en çok kullanılan doğrulama testleridir. AFLP analizinde tüm genom hedef yapı iken; ARDRA'da 16S rDNA, *recA* ve 16-23S rDNA hedef yapıdır^[4,10].

AFLP çok tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen bazı dezavantajları da vardır. Bunlar; zahmetli olması, teknik beceri gerektirmesi, dikkatli bir standardizasyona ihtiyaç göstermesi ve ekipmanlarının pahalı olmasıdır^[4,11].

ARDRA (PCR-RFLP) yöntemi sekans polimorfizmi temeline dayanır. *Acinetobacter* için bu yöntem kullanılırken, 16S rDNA sekansı genişletilir, parçalara ayrılır ve beş farklı küçültücü enzim tarafından sindirilir. Küçültülen parçalar agaroz elektroforezi ile parçalara ayrılır. Beş enzim tarafından kombine edi-

len numuneler bilinen türlerin görüntüleri ile karşılaştırılır. Bazı türlerde multipl görüntüler (profiller) ile karşılaştırılabilir, bu nedenle tanımlama için ilave fenotipik testlere ihtiyaç duyulabilir^[12].

DNA sekans temeline dayalı tanımlama yöntemleri: Burada 16S ribozomal RNA geni en yaygın olarak kullanılan subünittir. Yaygın olarak kullanılan bu yöntemde 16S rDNA benzerlik değerinin %97 olması amaçlanır. Bu eşğin altındaki türler aynı ya da farklı olabilir. Bunlar için ayrıca DNA-DNA hibridizasyonu yapılmalıdır^[11,13,14].

Bunun yanında 16S-23S halka bölgesi polimorfizmi PCR-RFLP ve bir DNA prob temeline dayalı bir yöntemdir^[4].

Yakın bir gelecekte sekans temelli yöntemlerin, klasik yöntemlerin yerini alacağı ve laboratuvarlar arasındaki veri akışının internet üzerinden mümkün olabileceği düşünülmektedir.

Mass (Küme) Spektrometri Temeline Dayalı Yöntemler

PCR/ESI-MS sisteminde bakterinin altı farklı geni kullanılarak her bir izolat amplifiye edilir, daha sonra saflaştırılır^[15]. Dört saatten daha kısa zamanda sonuç vermesi önemli bir avantajdır. MALDI-TOF MS de bir saatten daha kısa sonuç verebilen diğer bir yöntemdir^[16].

DİRENÇ

A. baumannii'nin direnç geliştirebilme kapasitesi çok yüksektir. Bu bakteri tüm dünyada karbapenemler de dahil tüm beta-laktamlara karşı direnç geliştirebilmektedir. Aslında direnç gelişimi genellikle üç farklı kategoride ortaya çıkmaktadır. Bunlar; enzimlerle antimikrobiyal inaktivasyon, bakteriyel hedeflere girişte azalma, hedefler ve hücresel fonksiyonlarda mutasyonlara bağlı değişiklik. Son yıllarda sık kullanılan multidrug (MDR) ve pandrug kavramları klinik olarak tartışmalıdır. MDR izolatlar geniş genomik adacıkların (AbaR1, R2, R3 ve R5) varlığında ortaya çıkmaktadır. Bu konudaki ayrıntı aşağıdaki bölümler içerisinde yer almaktadır^[17,18].

Beta-Laktamazlar

A. baumannii intrinsek sınıf D oksasilinaza ve indüklenemeyen kromozomal AmpC sefalosporinaza sahiptir. Beta-laktamazlar penisilin, sefalosporin

ve karbapenemlere karşı direnci ortaya çıkarır. AmpC sefalosporinazlar ise, kromozomal olarak kodlanır ve geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençten sorumludur. Günümüzde çok sayıda sınıf D OXA tip enzimler vardır ve karbapenemlere karşı etkilidir. Karbapenemaz aktivitesi gösteren OXA beta-laktamazlar ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır. O dönemde ilk olarak saptanan bu enzime ARI-1 (*Acinetobacter* resistant to imipenem) adı verilmiştir. Daha sonra bu enzimin geniş bir plazmidin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan sekans çalışmaları ARI-1 enziminin sınıf D'ye ait olduğunu ortaya koymuş ve ismi OXA-23 olarak değiştirilmiştir. OXA-23, OXA ailesinin bir alt kümesidir ve aminoasit dizisinde en büyük benzerlik %36 oranıyla OXA-5 ile OXA-10 arasında saptanmıştır. Plazmidle kodlanan bu dirençin transfer edilebilir olduğu bulunmuş ve sekanslaması yapıldıktan sonra bu gen *bla*_{OXA-23} olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar OXA-27 ve OXA-49'un *bla*_{OXA-23} gen kümesi ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Karbapenemaz aktivitesi gösteren diğer iki OXA tipi gen kümesi daha tanımlanmıştır, bunlar *bla*_{OXA-24} (OXA-24, 25, 26 ve 40'ı kodlar) ve *bla*_{OXA-58} karbapenemaz genleridir. Bu genlerden *bla*_{OXA-58} daha yeni tanımlanmıştır, *bla*_{OXA-23}'e benzer, plazmid ile ilişkilidir ve bu da kolayca yayılımını sağlar. Diğer bir gen *bla*_{OXA-51}'dir, OXA-51, 64, 65, 66, 68, 70, 71, 78, 79, 80 ve 82'yi kodlar ve kromozomal lokalizasyonludur^[18,19]. OXA enzimlerinin dünyadaki dağılımları da farklılık göstermektedir. Bu enzimlerin dünyadaki dağılımları ve bazı özellikleri aşağıda özetlenmiştir^[19-21].

OXA-23 kümesi:

Dağılımı: Avrupa (geniş bir dağılım gösterir), Avustralya, Tahiti, Çin, Kore, Singapur, Vietnam, Kuzey Amerika, Brezilya, Libya, Pakistan.

Direnç kodlanması: Plazmid veya kromozomal.

İlişkili IS element: IS_{Aba1}, IS_{Aba4}.

OXA-58 kümesi:

Dağılımı: Fransa, İspanya, Belçika, Türkiye, Romanya, Arjantin, Avustralya, Kuzey Amerika, Kuvveyt, Pakistan.

Direnç kodlanması: Plazmid veya kromozomal.

İlişkili IS element: IS_{Aba1}, IS_{Aba2}, IS_{Aba3}, IS18.

OXA-24 kümesi:

Dağılımı: İspanya, Belçika, Fransa, Portekiz, Kuzey Amerika.

Direnç kodlanması: Kromozomal veya plazmid (OXA-40).

İlişkili IS element: Yok.

OXA-51 kümesi:

Dağılımı: *A. baumannii*'de doğal olarak bulunur, oldukça geniş bir yayılım gösterir.

Direnç kodlanması: Kromozomal.

İlişkili IS element: IS*Aba1*.

Benzer şekilde diğer sınıf D enzimler de imipenem, meropenemden daha fazla afinite gösterir. Karbapenem direncinin ortaya çıkmasında IS*Aba1* elementinin varlığının önemli rol oynadığı görülmüştür. İlginç olarak IS*Aba1* elementi yalnızca *A. baumannii*'de görülmektedir. IS element adı verilen yapılar *A. baumannii*'nin karbapenem dışındaki diğer antibiyotiklere direnç geliştirmesinde de önemlidir. Yapılan çalışmalara göre *bla*_{OXA-23} ve *bla*_{OXA-40} genleri, *bla*_{OXA-58} ve diğer tüm *bla*_{OXA} genlerine nazaran imipenemde daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerine neden olmaktadır. Ayrıca *bla*_{OXA-40} geninin inaktive edilmesi karbapenem duyarlılığını ortaya çıkarmaktadır^[18-23].

Bazı *Acinetobacter* türleri de VIM, IMP ve SIM gibi sınıf B metallo-beta-laktamazları (MBL) salgılar, bunlar da karbapenemler dahil pek çok antimikrobiyal ajana karşı direnç oluşturur. Bugüne kadar beş tip MBL enzimi saptanmış, ancak *Acinetobacter* türlerinde bunlardan üç tanesine rastlanmıştır. Bazı bölgelerde ise hem OXA, hem de MBL enzimlerine aynı türlerde rastlanmıştır^[24,25]. Hidrolizin mekanizması beta-laktamlar ile enzimin aktif bölgesinde bulunan çinko iyonunun etkileşime girmesidir. Bu enzimlerin etkinliği EDTA gibi çinko şelatörleri ve diğer divalent katyonlarla inhibe edilebilir. MBL'ler sefalosporin ve penisilin grubu antibiyotikleri de hidrolize edebildikleri halde, aztreonam bu enzimlerin etkisinden korunur. MBL önemli bir tehdit olarak kabul edilmektedir, çünkü hareketli genetik elementlere lokalize olarak bakteriler arasında kolayca transfer olabilir^[23]. Kore'de yapılan geniş bir çalışmada 15.960 gram-negatif izolat incelenmiş ve 581 imipenem dirençli izolatın 36'sında MBL saptanmıştır. *Acinetobacter*

spp.'de %26.5 (136/513) oranında MBL tespit edilmiş ve enzimlerin dağılımı; %64 VIM-2, %29 IMP-1, %7 SIM şeklinde olmuştur^[26]. Karbapenem direnci gelişiminde en önemli oksasilinaz gelişimini kodlayan yapılar *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-40} ve *bla*_{OXA-58} benzeri kökenlerdir. Bunlar plazmid veya kromozomal olarak lokalize olabilir ve klavulanik asit ile inhibe edilemez^[18,19,27]. MBL'ler OXA tipi karbapenemazlardan 10-100 kat daha fazla hidrolitik aktiviteye sahiptir. MBL'ler OXA enzimlerinden farklı olarak integronda bulunur. *A. baumannii*'de MBL genleri sınıf 1 integronlar içinde bulunur. Beklendiği gibi de integron taşıyan *A. baumannii* türleri, integron taşımayan türlere nazaran daha fazla ilaç direnci gösterir. İntegronlar hareketli değildir; plazmid veya transpozon içine gizlenmiştir, direnç aktarımında genetik bir araç rolü oynar^[19,28,29].

Grup A genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)'den TEM, SHV, CTX-M, GES, SCO, PER ve VEB ailesi tanımlanmıştır. Özellikle VEB-1'in Fransa'da hastaneler arasında yayıldığı saptanmıştır ve daha sonra Belçika ve Arjantin'de de bildirilmiştir. PER-1 Fransa, Türkiye, Belçika, Romanya, Kore ve Amerika'dan; PER-2 Arjantin'den rapor edilmiştir. İlginç bir şekilde *bla*_{VEB-1} integron kaynaklı bulunmuştur ve kromozomda kodlanmamıştır. Bu integron Tayland'da *Pseudomonas aeruginosa*'da izole edilmiştir ve katkı elementi (IS element) IS26 ile ilişkilidir; bu durum *A. baumannii*'ye yayılımını da açıklamaktadır. *bla*_{PER-1} hem plazmid hem de kromozomal olarak kodlanır, IS*Pa12* tarafından ekspresyonu artırılır^[18,30]. Diğer GSBL türlerinden TEM-92 İtalya, TEM-116 Hollanda, SHV-12 Çin ve Hollanda, CTX-M-2 Japonya, CTX-M-43 ise Bolivya'dan bildirilmiştir^[31-35]. Daha dar spektrumlu olan TEM-1 ve TEM-2 beta-laktamazlar ise pek çok ülkede yaygındır^[19,36].

Dış Membran Proteinindeki Değişiklikler

Diğer gram-negatif bakterilerle karşılaştırıldığında *A. baumannii*'nin dış membran porinleri ile ilgili bilgiler oldukça azdır. Porinler moleküllerin transferine izin veren, kanal şeklini alabilen çift katlı lipid membranlardır. Bunlar hidrofilik çözülmüş maddeler için küçük miktarda permeabilite gösterir. Porinler diğer hücrelerin adezyonu ve bakteri içeriklerinin gram-negatif bakterilerin yüzeyine eklenmesi için potansiyel hedef görevi üstlenebilir. Onların yapılarındaki deği-

şiklikler, bakteriyel basınç veya antibiyotik varlığına bir yanıt olarak, porin ekspresyonunun düzenlenmesi birçok bakterinin yaşamını sürdürmesi için yaşamsal bir stratejidir. *A. baumannii*'nin dış membran proteini (DMP) ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. *Escherichia coli* ile karşılaştırıldığında *A. baumannii*'nin DMP'nin antimikrobiyal ajanların geçişine daha az izin verdiği saptanmıştır. Benzer şekilde *P. aeruginosa*'nın sefalosporin permeabilitesinin *Acinetobacter* türlerinden iki-yedi kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bunun sebebinin *Acinetobacter* türlerindeki porinlerin daha az sayıda ve küçük boyutta olması olduğu ileri sürülmüştür. Ancak burada düşük seviyede birkaç aktif efluks sisteminin de buna sebep olabileceği ya da her iki nedenin birlikte bulunabileceği ileri sürülmektedir^[37,38].

Yakın zamanda CarO diye bilinen 29 kDa olan bir proteinin kaybının özellikle meropenem ve imipenem direnciyle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır^[39]. Bu protein, yalnızca *Moraxellaceae* ailesinin üyelerinde bulunan bir DMP üyelerindedir. CarO, non-spesifik kanal yapısında bir porindir ve imipenem bağlanan yere özgü değildir. Buna karşılık Omp25 adı verilen ikinci protein por şeklini alma özelliğine sahip değildir. İmipeneme dirençli *A. baumannii*'de CarO porinlerinin kaybı, farklı bir katkı elementi (IS elementi) ile, *carO* geninin kesilmesine (bozulmasına) sekonder gelişmektedir^[40]. Amerika'da ve İspanya'da porin kaybından kaynaklanan karbapenem dirençli *A. baumannii* ile gelişen salgınlarda 47, 44, 37, 22 ve 33 kDa DMP'lerin ekspresyonunda azalma saptanmıştır^[41,42]. Bunun yanında heat-modifiable protein (HMP-AB), 33, 36, 43 kDa proteinleri ve OmpW diğer beta-laktam direnciyle ilişkili DMP'lerdir. HMP-AB sekansı *Enterobacteriaceae*'nin OmpA'sı ve *P. aeruginosa*'nın OmpF'si ile benzerlik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda 43 kDa proteinlerinin *P. aeruginosa*'nın OprD'si ile homolog olduğu ve imipenem direnci ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bunun yanında *A. baumannii*'nin OmpW'si, *E. coli* ve *P. aeruginosa* OmpW'si ile benzeşmektedir, ancak fonksiyonu net olarak bilinmemektedir^[38,43-46].

Çoklu-İlaç Efluks Sistemleri

Aktif efluks mekanizmalarıyla ilaçlar uzaklaştırılır ve bu durum ÇİD ortaya çıkmasında katkı sağlar. ÇİD efluks sistemleri altı aileye ayrılır. Bunlar; ATP'ye bağlı kaset (ABC) ailesi, majör kolaylaştırıcı üstfamilya (major facilitator superfamily; MFS) ailesi, direnç-no-

dülasyon-bölüm (RND) ailesi, çoklu ilaç ve toksik içerik çıkarma (MATE) ailesi, SMR ailesi ve ilaç/metabolit transport edici üst-ailedir^[46].

ABC tip efluks pompaları antimikrobiyalleri hücre dışına atmak için enerji kaynağı olarak ATP kullanır ve ÇİD taşıyıcılarıdır. Bu grubun üyeleri gram-negatif bakterilerde antimikrobiyallere kazanılan dirence nadiren sebep olur. ÇİD'de majör efluks pompaları RND, MFS, SMR aileleridir ve proton-motivasyon-güce dayalı dışarı atıcılardır. *A. baumannii*'de ÇİD'e neden olan tüm direnç genleri tanımlanmıştır. Çoğu genler *Pseudomonas*, *Salmonella* veya *E. coli* gibi kazanılmıştır ve 86 kb bölgesinde veya adasında kümelenmişlerdir. Bu direnç adaları (AbaR1) 45 gen içerir, bunların antimikrobiyal ajan, ağır metal ve antiseptik direncinden sorumlu oldukları düşünülmektedir^[46-48].

MFS'nin dar spektrumlu pompaları, tetrasiklin (*TetA*, *TetB*) ve minosiklin (*TetB*) direncinden sorumludur. CmlA sistemi de kloramfenikolün çıkartılmasından sorumludur. Hem *TetA* hem de *TetB* tigesiklini etkiler. RND tipi pompalar, üç bölümlü yapıdadır ve priplazmik, iç ve dış membran komponentlerini içerir. *A. baumannii*'de iki sistem bulunmaktadır; AdeABC ve AdeJK. Aminoglikozid, beta-laktam, kloramfenikol, eritromisin ve tetrasiklin direnci AdeABC'nin aşırı ekspresyonu sonucu ortaya çıkar ve *adeRS* geni tarafından kodlanır. AdeABC kromozomal olarak kodlanır; sensör kinaz (*AdeS*) ve onun cevabını düzenleyen (*AdeR*) olmak üzere iki komponent tarafından regüle edilir. Regülatör sistemdeki nokta mutasyonları pompanın aşırı ekspresyonuna yol açar ama bu mutasyonların gelişmesi direnç için zorunlu değildir. Pompa içeriğindeki transmembranın inaktivasyonu *adeB* geni ile kodlanır ve pompa fonksiyonunun kaybına ve çoklu ilaca dirence yol açar. Ayrıca çoklu ilaç ve toksik bileşimleri uzaklaştıran MATE ailesinden AbeM'nin aşırı ekspresyonu kinolon, gentamisin, kanamisin, eritromisin, kloramfenikol ve trimetoprim karşı azalmış duyarlılığa sebep olur. Yakın zamanda tanımlanmış olan AbeS efluks sistemi ise az sayıda ilaçta (kinolon, makrolid, kloramfenikol) çoklu ilaç direncine yol açar^[18,19,49-51].

Aminoglikozid Modifiye Eden Enzimler

A. baumannii'nin tüm türlerinde nükleotidiltransferaz, fosfotransferaz, asetiltransferaz çoğunlukla da kombine olarak bulunmaktadır. Bunlar plazmid veya

transpozonda lokalize olabilir veya sınıf I integronlarla ilişkili olabilir. Son yıllarda 16S rRNA metilasyonu *A. baumannii*'de tanımlanmıştır (*armA*) ve Japonya, Kore ve Kuzey Amerika'da görülmüştür. Bu direnç klinikte sıklıkla kullanılan gentamisin, tobramisin ve amikasin direncine yol açar. İlginç bir şekilde *armA*'nın genetik çerçevesi, çok benzer bir şekilde gram-negatif mikroorganizmalarda görülür, plazmid kaynaklıdır ve *Tn1548* transpozonu içindedir. Amikasin ve kanamisinine karşı AdeABC efluks pompası çok az etkilidir. Gentamisin ve kanamisin direncinde ise AbeM pompası saptanmıştır ve bu pompa MATE ailesinin bir üyesidir^[18,19].

Kinolonlara Direnç

DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin *gyrA* ve *parC* genleri ile modifiye edilmesi *A. baumannii*'de kinolonlara karşı gelişen dirençte tanımlanmış bir konudur. Aminoglikozidlerde bahsi geçen AdeABC ve AdeM pompaları, kinolonlara karşı da dirence neden olur^[49,52].

Tetrasiklin ve Türevlerine Direnç

A. baumannii'de *tetA* ve *tetB* belirleyicileri tanımlanmıştır. Bunlardan *tetA*'da tetrasikline direnç görülürken, minosikline direnç görülmez; *tetA* bir transpozon içinde bulunur. Ribozomal korunma *tetM* ve *tetO* belirleyicileri aracılığıyla olur. Burada ilginç olan *tetM*'nin *Staphylococcus aureus*'da da tanımlanmış olmasıdır^[53,54]. Bu grup ilaçlarda AdeABC gibi efluks pompalarına bağlı direnç gelişimi olabilmektedir. Yeni bir grubun üyesi olan tigesiklinin de bu pompadan etkilenebilmektedir. Tigesiklinin in vitro olarak *A. baumannii* suşlarına etkinliği, ümit vadeden bir seçenek olmasına sebep olmuş, ancak bazı salgınlarda saptanan yüksek MİK değerleri özellikle bakteremilerde kullanımının kışkırtıcı hale gelmesine neden olmuştur^[55].

Polimiksinlere Direnç

Polimiksinler 1947 yılından beri bilinmesine rağmen bugün ÇİD *A. baumannii* için "son çare" tedavisi olarak önem kazanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'de polimiksinlere in vitro direnç saptanmıştır, ancak mekanizması aydınlatılmamıştır. Muhtemelen bakterinin lipopolisakkarid yapısındaki modifikasyonlar kolistin direncine yol açmaktadır. İlk kez 2001 yılında *A. baumannii*'ye dirençli

polimiksin B izolatu raporlanmıştır. Kolistin kullanımının artmasıyla bu direncin tüm dünyada yaygın olarak görülmeye başlamasından korkulmaktadır^[19,56,57].

DÜNYADA ve TÜRKİYE'DE DİRENÇ

Avrupa'da 1980'li yıllardan sonra hastanelerde *A. baumannii* salgınları görülmeye başlandı. Son 10 yılda Avrupa'da karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşları tıpkı Amerika'da olduğu gibi artmaya başladı. Yayılım aynı şehirdeki bir hastaneden diğerine yayılma şeklinde olabildiği gibi, bir ülkeden diğerine şeklinde de olabilmektedir. Aynı şehirde yayılıma İngiltere'nin Güneydoğusundaki OXA-23 klon I ve II'nin yayılımı, Portekiz'deki salgın, VEB-1 ve GSBL üreten *A. baumannii* klonunun Fransa'da 55 farklı merkeze yayılımı örnek olarak verilebilir.^[58-60] Kolonize hastaların yardımıyla dirençli suşların bir ülkeden diğerine taşınması da görülen bir durumdur^[61]. Uluslararası salgınlarda *A. baumannii*'ye ait üç farklı klon bulunmuştur (Avrupa klonu I, II, III). Klon I İspanya, Güney Afrika, Çek Cumhuriyeti, Polonya ve İtalya'da; klon II İspanya, Portekiz, Güney Afrika, Fransa, Yunanistan ve Türkiye'de; klon III ise Fransa, İtalya, İspanya ve Hollanda'da görülmüştür^[62]. Karbapeneme dirençli suşlar Türkiye, Yunanistan, İtalya ve İspanya'da artarken, Almanya ve Hollanda'da hala düşük oranlardadır. İskandinav ülkeleri ise en düşük oranların saptandığı Avrupa ülkeleridir^[63,64].

Kuzey Amerika'da ilk kez 1990'lı yıllarda ÇİD *A. baumannii* salgınları görülmeye başladı. New York şehrinde görülen bu salgınlar birden fazla hastanede saptandı. Amerika'da ulusal sürveyans verileri ÇİD *Acinetobacter* türlerinin artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu yüzden *Acinetobacter* konusunda bu ülkenin sağlık otoriteleri her zamankinden daha fazla uyanık olunması gerektiği konusunda uyarılarda bulunmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bu bakteri ile gelişen nozokomiyal pnömoni oranlarında ciddi artış dikkati çekmektedir. Ayrıca, deri-yumuşak doku ve üriner infeksiyonlarda da *Acinetobacter* etkeni artık daha fazla izole edilmektedir^[65,66]. İlginç bir şekilde Irak ve Afganistan'dan dönen askerlerde de ÇİD *Acinetobacter* salgınları görülmüştür^[67]. Bu salgınlarda bakterinin yaralanma öncesinde deride kolonize olduğu, travmatik yaralanma sonucu da infeksiyonun ortaya çıktığı rapor edilmiştir^[68]. Benzer şekilde Kanada askerlerinde de ÇİD *Acinetobacter* salgınları saptanmıştır^[69].

Güney Amerika'da *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci diğer ülkelerden daha yüksek olarak saptanmaktadır. Arjantin'de direnç oranları en yüksek iken, ÇİD izolatların diğer bölgelere yayıldığı saptanmamıştır^[63]. Güney Amerika'daki çeşitli ülkelerde IMP-1, IMP-6, OXA-23 ve OXA-58 karbapenemazları gösterilmiştir^[70-72].

Asya'da da ÇİD pek çok *A. baumannii* salgını belirlenmiştir. Bu suşlardan bazısında kolistin direnci de rapor edilmiştir^[73,74].

Avustralya'da da ilk kez 1996 yılında dirençli *A. baumannii* salgını bildirilmiştir. Bu salgınlarda OXA-23'e rastlanmıştır. Bu dirençli türlerin Melbörn, Brisbane, Sidney gibi büyük şehirleri etkilediği bildirilmiştir^[19].

Afrika'da da *A. baumannii* suşlarında karbapenem direnci %40'ları bulmuştur. Verilerin çoğu Güney Afrika'ya aittir. Ayrıca, farklı hastaneler arasında bu dirençli suşların transfer olabildiği de gösterilmiştir^[75,76].

Ülkemizde de karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarında dramatik artışlar saptanmaktadır. Türkiye'de SENTRY programı çerçevesinde yapılan gözlemlerde, 2000-2006 yılları arasında izole edilen karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarında %20'den %60'a yükselme olduğu saptanmıştır. Ankara ve İstanbul merkezli yapılan çalışmaya göre, OXA-58 üreten izolatlar çoğunlukla Ankara'da, OXA-23 üreten izolatlar ise çoğunlukla İstanbul'da saptanmıştır^[77]. Başka bir çalışmada Zonguldak'ta OXA-58 üreten karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları bildirilmiştir^[78]. Altı merkezin katıldığı başka bir araştırmada seftazidime dirençli klinik izolatlarda OXA-51 ve OXA-58 birlikteliği gösterilmiştir^[79]. Isparta'da yapılan başka bir çalışmada PFGE (pulsed-field gel electrophoresis) ile *A. baumannii*'nin epidemiyolojik özellikleri araştırılmış ve tip A ve tip K klonunun izolatların yaklaşık yarısını oluşturduğu bildirilmiştir^[80].

Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının genotipik özelliklerine bakıldığında *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24-40}, *bla*_{OXA-58} genlerinin dünyanın pek çok ülkesinden ve farklı hastanelerinden izole edildiği görülmektedir. Buna karşılık *bla*_{OXA-23} daha çok Asya'dan, *bla*_{OXA-58} en çok Avrupa'dan (Türkiye dahil) ve *bla*_{OXA-24-40} en çok İberya ve Asya'dan bildirilmiştir. Avrupa'da ÇİD *A. baumannii* salgın-

larında klon I ve II ve sekans tip (ST) grubu 2 ve 1'in baskın olduğu görülmüştür. Yine bir çalışmada 17 farklı Avrupa ülkesinden izole edilen karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan analizinde yaklaşık %85'inin ST grup 1 ve 2 içinde oldukları anlaşılmıştır^[81,82]. İtalya ve Yunanistan'ı kapsayan hastanelerde karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları PFGE ile incelenmiş ve ST grup 2 sekansına ulaşılmıştır. ST grup 4 ve 5 ise Yunanistan ve Türkiye'den elde edilen suşlarda gösterilmiştir. Çalışmada *bla*_{OXA-58} geni Türkiye, Yunanistan, İtalya ve Lübnan'da tüm suşlarda gösterilmiştir. Ayrıca ISA-*ba2* Yunanistan ve İtalya'da, IS18 Lübnan ve Türkiye'de, ISA-*ba1* Türkiye ve İtalya'da saptanmış, bunun horizontal gen transferinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür. Kolonize hastalarda *bla*_{OXA-58} geni taşıyan suşlar ülkeden ülkeye de taşınabilmektedir^[83,84].

Sonuç olarak; *Acinetobacter* spp., özelde ÇİD *A. baumannii* tüm dünyada yaptıkları salgınlarla önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Gitgide artan bir endemisi- te göstermesi önemli bir nozokomiyal patojen haline gelmesine neden olmuştur. Antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı gösterdiği direnç bu bakterinin "başarılı patojen" olarak adlandırılmasının sebebidir. Kullanımı artan moleküler yöntemler, hem tanıda hem de bakterinin direnç özelliklerinin daha iyi anlaşılmasında yakın gelecekte bizlere daha yoğun bir bilgi donanımı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271-81.
2. Bergogne-Berezin E. Importance of *Acinetobacter* spp. In: Bergogne-Berezin E, Friedman H, Bendinelli M (eds). *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*. New York: Springer, 2008:1-18.
3. Townner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009;73:355-63.
4. Seifert H, Dijkshoorn L. Overview of the microbial characteristics, taxonomy, and epidemiology of *Acinetobacter*. In: Bergogne-Berezin E, Friedman H, Bendinelli M (eds). *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*. New York: Springer, 2008:19-45.
5. Tan TY, Ng LS, Poh K. Susceptibility testing of unconventional antibiotics against multiresistant *Acinetobacter* spp. by agar dilution and Vitek 2. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:357-61.

6. O'Hara CM. Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST system and NID panel for identification of Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, and commonly isolated nonenteric gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2006;44:928-33.
7. Stürenburg E, Lang M, Horstkotte MA, Laufs R, Mack D. Evaluation of the MicroScan ESBL plus confirmation panel for detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of oxyimino-cephalosporin-resistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:870-5.
8. Bernards AT, van der Toorn J, van Boven CP, Dijkshoorn L. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:303-8.
9. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *Acinetobacter* isolates. *Clin Microbiol* 2007;45:902-5.
10. Dijkshoorn L, Van Harsseelaar B, Tjernberg I, Bouvet PJ, Vanechoutte M. Evaluation of amplified ribosomal DNA restriction analysis for identification of *Acinetobacter* genomic species. *Syst Appl Microbiol* 1998;21:33-9.
11. Chang HC, Wei YF, Dijkshoorn L, Vanechoutte M, Tang CT, Chang TC. 13. Species-level identification of isolates of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2005;43:1632-9.
12. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefani D, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43:4328-35.
13. Zarrilli R, Giannouli M, Di Popolo A, Tomasone F, Chu YW, Vanechoutte M, et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species 13TU by sequence analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *J Clin Microbiol* 2009;47:1281-2.
14. Srivastava S, Singh V, Kumar V, Verma PC, Srivastava R, Basu V, et al. Identification of regulatory elements in 16S rRNA gene of *Acinetobacter* species isolated from water sample. *Bioinformation* 2008;3:173-6.
15. Ecker JA, Massire C, Hall TA, Ranken R, Pennella TT, Agasino Ivy C, et al. Identification of *Acinetobacter* species and genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2006;44:2921-32.
16. Siroy A, Cosette P, Seyer D, Lemaître-Guillier C, Vallenet D, Van Dorsselaer A, et al. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. *J Proteome Res* 2006;5:3385-98.
17. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008;46:1254-63.
18. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:219-26.
19. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538-82.
20. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1-3.
21. Ruiz M, Marti S, Fernandez-Cuenca F, Pascual A, Vila J. Prevalence of IS(Aba1) in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *FEMS Microbiol Lett* 2007;274:63-6.
22. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:24-38.
23. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:440-58.
24. Peleg AY, Franklin C, Walters LJ, Bell JM, Spelman DW. OXA-58 and IMP-4 carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in an *Acinetobacter junii* blood culture isolate from Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:399-400.
25. Koh TH, Sng LH, Wang GC, Hsu LY, Zhao Y. IMP-4 and OXA beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* from Singapore. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:627-32.
26. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and Enterobacteriaceae from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1884-6.
27. Lee K, Kim CK, Hong SG, Choi J, Song S, Koh E, et al. Characteristics of clinical isolates of *Acinetobacter* genomospecies 10 carrying two different metallo-beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:259-63.
28. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanism and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:826-36.
29. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
30. Poirel L, Cabanne L, Vahaboglu H, Nordmann P. Genetic environment and expression of the extended-spectrum beta-lactamase bla-PER-1 gene in gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1708-13.
31. Endimiani A, Luzzaro F, Migliavacca R, Mantengoli E, Hujer AM, Hujer KM, et al. Spread in an Italian hospital of a clonal *Acinetobacter baumannii* strain producing the TEM-92 extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2211-4.
32. Nagano N, Nagano Y, Cordevant C, Shibata N, Arakawa Y. Nosocomial transmission of CTX-M-2 beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J Clin Microbiol* 2004;42:3978-84.
33. Naiemi NA, Duim B, Savelkoul PH, Spanjaard L, de Jonge E, Bart A, et al. Widespread transfer of resistance genes between bacterial species in an intensive care unit: implications for hospital epidemiology. *J Clin Microbiol* 2005;43:4862-4.

34. Celenza G, Pellegrini C, Caccamo M, Segatore B, Amicosante G, Perilli M. Spread of bla(CTX-M-type) and bla(PER-2) beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:975-8.
35. Oh SJ, Lee SU, Hwang HY, Bae IK, Jo HS, Lee BH, et al. Prevalence of class A extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Korean J Lab Med* 2006;26:14-20.
36. Chen CH, Young TG, Huang CC. Predictive biomarkers for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with bla(TEM-1), AmpC-type bla and integrase 1 genotypes. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:372-9.
37. Vila J. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Microbiol* 1998;9:87-97.
38. Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J. Porins, pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1210-5.
39. Limansky SY, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J Clin Microbiol* 2002;40:4776-8.
40. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1432-40.
41. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.
42. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin Infect Dis* 2003;37:214-20.
43. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A, Velasco D, Moure R, Villanueva R, et al. Cloning and functional analysis of the gene encoding the 33- to 36-kilodalton outer membrane protein associated with carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5172-5.
44. Dupont M, Pages JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C. Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *J Proteome Res* 2005;4:2386-90.
45. Gribun A, Nitzan Y, Pechatnikov I, Hershkovits G, Katcoff DJ. Molecular and structural characterization of the HMP-AB gene encoding a pore-forming protein from a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Curr Microbiol* 2003;47:434-43.
46. Vila J, Marti S, Sanchez-Cespedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1210-5.
47. Poole K. Outer membranes and efflux: the path to multidrug resistance in gram-negative bacteria. *Curr Pharm Biotechnol* 2002;3:77-98.
48. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet* 2006;2:e7.
49. Su XZ, Chen J, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T, Abe M H⁺-couple *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belong to the MATE family of transporters. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4362-4.
50. Hamouda A, Amyes SG. Novel gyrA and parC point mutations in two strains of *Acinetobacter baumannii* resistant to ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:695-6.
51. Wiczorek P, Sacha P, Hauschild T, Zórawski M, Krawczyk M, Tryniszewska E. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*-the role of AdeABC (RND family) efflux pump in resistance to antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol* 2008;46:257-67.
52. Hujer KM, Hujer AM, Endimiani A, et al. Rapid determination of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2009;47:1436-42.
53. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:477-80.
54. Ribera A, Ruiz J, Vila J. Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2310-2.
55. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2065-9.
56. Gales AC, Jones RN, Sader HS. 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* 2006;12:315-21.
57. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3471-84.
58. Turton JF, Kaufmann ME, Warner M, Coelho J, Dijkshoorn L, van der Reijden T, et al. A prevalent, multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii* in Southeast England. *J Hosp Infect* 2004;58:170-9.
59. Da Silva G, Dijkshoorn L, van der Reijden T, van Strijen B, Duarte A. Identification of widespread, closely related *Acinetobacter baumannii* isolates in Portugal as a subgroup of European clone II. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:190-5.
60. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, et al; French Nosocomial Infection Early Warning Investigation and Surveillance Network. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1214-22.
61. Schulte B, Goerke C, Weyrich P, Gröbner S, Bahrs C, Wolz C, et al. Clonal spread of meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in hospitals in the Mediterranean region and transmission to South-west Germany. *J Hosp Infect* 2005;61:356-7.

62. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:106-19.
63. Unal S, Garcia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;53:265-71.
64. Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:684-704.
65. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-54.
66. Jones RN, Deshpande L, Fritzsche TR, Sader HS. 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* 2004;49:211-6.
67. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218-24.
68. Scott P, Deye G, Srinivasan A, Murray C, Moran K, Hulten E, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007;44:1577-84.
69. Tien HC, Battad A, Bryce EA, Fuller J, Mulvey M, Bernard K, et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* infections in critically injured Canadian forces soldiers. *BMC Infect Dis* 2007;7:95.
70. Sader HS, Castanheria M, Mendes RE, Toleman M, Walsh TR, Jones RN. Dissemination and diversity of metallo-beta-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:57-61.
71. Coelho J, Woodford N, Afzal-Shah M, Livermore D. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:756-8.
72. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, Castro ME, Stier CJ, Bragagnolo KL, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol* 2003;41:3403-6.
73. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:366-9.
74. Lee K, Yum JH, Yong D, Lee HM, Kim HD, Docquier JD, et al. Novel acquired metallo-beta-lactamase gene, *bla*(SIM-1), in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4485-91.
75. Brink A, Moolman J, da Silva MC, Botha M. Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. *S Afr Med J* 2007;97:273-9.
76. Marais E, deJong G, Ferraz V, Maloba B, Duse AG. Interhospital transfer of pan-resistant *Acinetobacter* strains in Johannesburg, South Africa. *Am J Infect Control* 2004;32:278-81.
77. Gur D, Korten V, Unal S, Deshpande LM, Castanheria M. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program sites. *J Med Microbiol* 2008;57:1529-32.
78. Kulah C, Mooij MJ, Comert F, Aktas E, Celebi G, Ozlu N, et al. Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak strains producing OXA-58 in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:114-8.
79. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gacar G, Torol S, Karadenizli A, et al. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:537-42.
80. Cetin ES, Durmaz R, Tetik T, Otlu B, Kaya S, Caliskan A. Epidemiologic characterization of nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections in a Turkish university hospital by pulsed-field gel electrophoresis. *Am J Infect Control* 2009;37:56-64.
81. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:335-41.
82. Towner KJ, Levi K, Vlassiadi M. ARPAC Steering Group. Genetic diversity of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:161-7.
83. Giannouli M, Tomasone F, Agodi A, Vahaboglu H, Daoud Z, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in intensive care units of multiple Mediterranean hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:828-30.
84. Wybo I, Blommaert L, De Beer T, Soetens O, De Regt J, Lacroix P, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. *J Hosp Infect* 2007;67:374-80.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İzmir Yolu 8. km 03200 Afyonkarahisar-Türkiye

E-posta: tunademirdal@hotmail.com