

# Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA Tipi Karbapenemaz Genlerinin Dağılımının Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemiyle İncelenmesi

*Distribution of OXA-Type Carbapenemase Genes in Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Strains: An Investigation by Real-Time Polymerase Chain Reaction Method*

Mehmet Demirci<sup>1</sup> , Akın Yiğın<sup>2</sup> , Cemil Demir<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>3</sup>Mardin Artuklu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mardin, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Karbapenemler, *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en önemli geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Fakat dünya genelinde karbapenemlere direnç gittikçe artmaktadır. Bu çalışmamızda, karbapenem direnci saptanan *A. baumannii* suşlarında gözlenen OXA tipi karbapenemaz genlerinin dağılımını, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle incelemeyi ve epidemiyolojik veri sunmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2016-Ocak 2018 arasında klinik örneklerden izole edilen karbapeneme dirençli 20 *A. baumannii* suşu çalışmaya dahil edildi. Bu suşlardan DNA izolasyonları gerçekleştirildi ve OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 karbapenemazlarının genlerine spesifik primer ve TaqMan problemleri kullanılarak gerçek zamanlı PCR yöntemiyle OXA karbapenemaz genlerinin dağılımı incelendi.

**Bulgular:** Karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının 16 (%80)'ünün duyarlı olduğu tigesiklin bu suşlara bağlı infeksiyonlar için en iyi seçenektir. Tüm suşlarda *bla*<sub>OXA-51</sub> saptanırken, *bla*<sub>OXA-24</sub> sadece 1 (%5) suşta saptandı. Yirmi suştan 10 (%50)'ünde *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliği vardı.

**Sonuçlar:** Karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarındaki OXA tipi karbapenemazların dağılımında *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliğinin daha sık olması dikkati çekmiştir. Gerçek zamanlı PCR gibi hızlı ve güvenilir sonuç verebilecek tekniklerle, böyle dirençli suşların rutin sürveyansları yapıldığında değerli epidemiyolojik veriler elde edilebilir.

*Klimik Dergisi* 2019; 32(2): 123-6.

**Anahtar Sözcükler:** *Acinetobacter baumannii*, OXA tipi karbapenemaz, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu.

## Abstract

**Objective:** Carbapenems are the most important broad spectrum antimicrobials used in the treatment of *Acinetobacter baumannii* infections, but resistance to carbapenems is increasing worldwide. In this study, we aimed to investigate the distribution of OXA-type carbapenemase genes observed in carbapenem-resistant *A. baumannii* strains by real-time polymerase chain reaction (PCR) method and to provide epidemiological data.

**Methods:** Between January 2016 and January 2018, 20 carbapenem-resistant *A. baumannii* strains from clinical specimens were included in the study. DNA isolations were performed, and distribution of OXA-type carbapenemase genes were examined using primers and TaqMan probes specific to genes of OXA-23, OXA-24, OXA-51 and OXA-58 carbapenemases by real-time PCR method.

**Results:** Tigecycline was the best choice for carbapenem-resistant *A. baumannii* strains, of which 16 (80%) were susceptible to this antimicrobial. *bla*<sub>OXA-51</sub> was detected in all strains, while *bla*<sub>OXA-24</sub> was detected in only 1 (5%) strain. Of 20 strains, 10 showed the presence of *bla*<sub>OXA-23</sub> and *bla*<sub>OXA-51</sub> simultaneously.

**Conclusions:** Simultaneous occurrence of *bla*<sub>OXA-23</sub> and *bla*<sub>OXA-51</sub> is remarkable in terms of distribution of OXA-type carbapenemases in carbapenem-resistant *A. baumannii* strains. Valuable epidemiological data can be obtained by performing routine surveillance of such strains by means of techniques that can produce fast and reliable results such as real-time PCR.

*Klimik Dergisi* 2019; 32(2): 123-6.

**Key Words:** *Acinetobacter baumannii*, OXA-type carbapenemase, real-time polymerase chain reaction.

**ORCID iDs of the authors:** M.D. 0000-0001-9670-2426; A.Y. 0000-0001-9758-1697; C.D. 0000-0002-6365-0196

**Cite this article as:** Demirci M, Yiğın A, Demir C. [Distribution of OXA-type carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains: An investigation by real-time PCR method]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 123-6. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Mehmet Demirci, Beykent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Büyükçekmece, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: demircimehmet@hotmail.com

(Geliş / Received: 5 Mayıs / May 2018; Kabul / Accepted: 8 Kasım / November 2018)

DOI: 10.5152/kd.2019.29

## Giriş

*Acinetobacter baumannii*, zorlu koşullara karşı yüksek toleransı nedeniyle, hastanelerde nozokomiyal infeksiyonlara neden olabilen önemli bir fırsatçı patojendir (1,2). Birçok çalışmada, *A. baumannii*'nin antimikrobiyallere karşı çok hızlı bir şekilde direnç geliştirdiği ve klinik örneklerden çoklu ilaç dirençli (MDR) suşların izole edildiği bildirilmektedir (3). MDR suşların ortaya çıkışı, infeksiyonların tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklere başvurulmasını gerektirmektedir (4). *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde 1990'ların sonundan itibaren karbapenemler kullanılmaya başlanmıştır (5). *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en önemli geniş spektrumlu antibiyotikler olmakla birlikte dünya genelinde karbapenemlere direnç bildiren yayın sayısı da gün geçtikçe artmaktadır (6). Karbapenemlere karşı gelişen direncin moleküler temelinde, kombine olarak, hem oksasilinaz (OXA) tipi karbapenemazların sentezlenmesinde artış, hem de enzimatik olmayan mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (4). OXA tipi karbapenemazlar, karbapenem direnciyle ilişkili  $\beta$ -laktamaz üretimine neden olan grup 2 (Ambler sınıf D) enzim kümeleridir. Bu kümeyi temsilen de karbapenem hidrolize eden enzimlerle ilişkili, genellikle doğal olarak bulunan OXA-51 ve kazanılmış OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 öne çıkmaktadır (6,7).

Karbapeneme dirençli suşlar, tedavisi zor ve mortalite hızı yüksek infeksiyonlarla kendini gösterdiği için bu dirence neden olan karbapenemaz genlerinin dağılımının incelenmesi önemlidir (8). Ayrıca klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan fenotipik antibiyotik duyarlılık testleri, çoklu dirence sahip suşlar için güvenilir olmayabilmekte ve sonuçların alınması için günler gerekmektedir. Moleküler biyoloji temelli tekniklerle suşun taşıdığı gen, genotipik olarak, klasik yöntemlere göre daha hızlı belirlenebilmektedir (6). Bu bilgiler ışığında, karbapenem direnci saptanan *A. baumannii* suşlarında OXA tipi karbapenemaz genlerinin dağılımını gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile incelemeyi ve epidemiyolojik veri sunmayı amaçladık.

## Yöntemler

Çalışmada, 2016 Ocak-2018 Ocak tarihleri arasında iki yıllık dönemde çeşitli kliniklerde yatan hastaların klinik örneklerinden elde edilen karbapeneme dirençli 20 *A. baumannii* suşu kullanıldı. Aynı hastadan izole edilen suşlardan sadece biri çalışmaya dahil edildi.

**Karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi:** Suşlar, Gram boyaması, oksidaz testi, üç şekerli demirli besiyerinde üreme ve hareket özelliği gibi konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra, Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda tanımlandı. Amikasin, aztreonam, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, meropenem, imipenem, ertapenem, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, trimetoprim-sülfametoksazol ve tigesikline duyarlılıklarının tespiti için Mueller-Hinton agarında disk difüzyon yöntemi kullanıldı (9). Clinical and Laboratory Standards Institute (10) sınır değerleri dikkate alındı.

**DNA izolasyonu:** Karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarından genomik DNA izolasyonları High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Elde edilen DNA'lar, gerçek zamanlı PCR işlemleri yapılana kadar -20°C'de saklandı.

**OXA tipi karbapenemazların gerçek zamanlı PCR ile saptanması:** Çalışmaya dahil edilen karbapeneme dirençli 20 *A. baumannii* suşundan elde edilen DNA'lar, LightCycler® 480 II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) sistemiyle, OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 karbapenemazlarının genlerine spesifik primer ve TaqMan problemleri kullanılarak üretici direktifleri doğrultusunda incelendi (6). Karbapenemaz genlerinin saptanmasında kullanılan primer ve prob dizileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gerçek zamanlı PCR çalışmasında spesifik primer ve problemlerle birlikte LightCycler® 480 Probes Master (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kiti kullanıldı. Gerçek

**Tablo 1. OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 Tipi Karbapenemaz Genlerini Saptamak İçin Kullanılan Primer ve Prob Dizileri**

Primer/Prob	Oligonükleotid Dizisi (5'→3')	Pozisyon	GenBank® No.	Amplikon Boyu (bp)
OXA-23-FOR	GACACTAGGAGAAGCCATGAAG	351-372		
OXA-23-REV	CAGCATTACCGAAACCAATACG	445-466		
OXA-23 Prob	6-FAM-CCAGTCTATCAGGAACTTGCGCGA-BHQ-1	385-408	HM772981.1	116
OXA-24-FOR	GATGACCTTGACATAACCG	550-569		
OXA-24-REV	CAGTCAACCAACCTACCTGTG	680-700		
OXA-24 Prob	TET-AGTAACACCCATTCCCCATCCACTTTT-IABkFQ	652-678	AJ239129.2	151
OXA-51-FOR	TGTCTAAGGAAGTGAAGCGTG	431-451		
OXA-51-REV	AACTGTGCCTCTTGCTGAG	524-542		
OXA-51 Prob	TexRd-XN-ACTTGGGTACCGATATCTGCATTGCC-BHQ-2	460-485	CP001182.1	112
OXA-58-FOR	AAGATTTTACTTTGGGCGAAGC	356-377		
OXA-58-REV	CAACTTCCGTGCCTATTTGC	477-496		
OXA-58 Prob	Cy5-TGGACCAATACGACGTGCCAATTCT-IAbRQSp	408-432	CP000864.1	141

FOR: "forward", REV: "reverse", bp: "base pair", 6-FAM, BHQ-1, TET, IABkFQ, TexRd-XN, BHQ-2, Cy5, IAbRQSp: floresan boyalar.

**Tablo 2. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Disk Difüzyon Testiyle Antimikrobiyal Ajanlara Duyarlılıkları**

Antimikrobiyal Ajan	Duyarlı Sayı (%)	Orta Sayı (%)	Dirençli Sayı (%)
Amikasin	4 (20)	0 (0)	16 (80)
Ampisilin-sulbaktam	1 (5)	0 (0)	19 (95)
Aztreonam	0 (0)	1 (5)	19 (95)
Ertapenem	0 (0)	0 (0)	20 (100)
Meropenem	0 (0)	0 (0)	20 (100)
İmipenem	0 (0)	0 (0)	20 (100)
Piperasilin-tazobaktam	1 (5)	0 (0)	19 (95)
Seftazidim	0 (0)	0 (0)	20 (100)
Sefepim	0 (0)	0 (0)	20 (100)
Siprofloksasin	0 (0)	0 (0)	20 (100)
Sülfametoksazol-trimetoprim	2 (10)	0 (0)	18 (90)
Tigesiklin	16 (80)	0 (0)	4 (20)

**Tablo 3. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA Tipi Karbapenemaz Genlerinin Dağılımı**

OXA Karbapenemaz Genleri	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)
<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub>	12 (60)	8 (40)
<i>bla</i> <sub>OXA-24</sub>	1 (5)	19 (95)
<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	20 (100)	0 (0)
<i>bla</i> <sub>OXA-58</sub>	8 (40)	12 (60)

**Tablo 4. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında OXA Tipi Karbapenemaz Gen Kombinasyonlarının Dağılımı**

OXA Karbapenemaz Genlerinin Kombinasyonu	Sayı (%)
<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	1 (5)
<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	10 (50)
<i>bla</i> <sub>OXA-24</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub>	1 (5)
<i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA-58</sub>	6 (30)
<i>bla</i> <sub>OXA-23</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA-51</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA-58</sub>	2 (10)

zamanlı PCR protokolü olarak 95°C'de 10 dakika denatürasyonu takiben, amplifikasyon 95°C'de 30 saniye ve 60°C'da 60 saniye süresince 45 siklus olarak gerçekleştirildi.

## Bulgular

Karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları incelendiğinde en iyi seçeneğin tigesiklin (%80) olduğu bulundu. Tigesiklini, amikasinin takip ettiği ve bu antibiyotik için karbapeneme dirençli suşların %20 duyarlılığa sahip olduğu saptandı (Tablo 2).

Çalışmamıza dahil edilen karbapeneme dirençli 20 *A. baumannii* suşunun tamamında *bla*<sub>OXA-51</sub> saptanırken, *bla*<sub>OXA-24</sub> sadece 1 (%5) suşta saptandı (Tablo 3).

OXA tiplerinin suşlardaki dağılımı incelendiğinde 10 (%50) suşta *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliğinin olduğu, bunu 6 (%30) suşta *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-58</sub> birlikteliğinin takip ettiği ve 2 (%10) suşta *bla*<sub>OXA-23</sub>, *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-58</sub> birlikteliğinin olduğu saptandı (Tablo 4).

## İrdeleme

Karbapenemler, yüksek derecede etkili ve düşük toksisiteye sahip oldukları için *A. baumannii* infeksiyonlarının birinci basamak tedavisinde kullanılırlar (11,12). Bu nedenle, karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının ortaya çıkması ve hızla yayılması küresel anlamda ciddi bir halk sağlığı tehditidir (13). Karbapenem direnci söz konusu olduğu zaman polimiksinler, tigesiklin ve aminoglikozidler tedavi seçenekleri arasındadır; ancak bunlara karşı da direnç gelişebilmektedir (12).

Ülkemizde yapılan çalışmalar arasında, Alada ve arkadaşları (14)'nin 2017 yılında yaptıkları çalışmada, seftazidime %95, ampisilin-sulbaktama %80, piperasilin-tazobaktama %75 direnç bildirilmiştir. Kuşcu ve arkadaşları (15) 2009 yılında yaptıkları çalışmalarında, imipeneme dirençli *A. baumannii* suşlarında tigesikline %26, trimetoprim-sülfametoksazole %80, amikasine %86.8, piperasilin-tazobaktama %92.6, seftazidime %87.7 direnç olduğunu bildirmişlerdir. Savcı ve arkadaşları (16) 2015 yılında yaptıkları çalışmada, tigesikline %15, amikasine %65, trimetoprim-sülfametoksazole %66, sefepim ve seftazidime %93, ampisilin-sulbaktama %95 direnç bildirmişlerdir. Uluslararası yayınları incelediğimizde, Li ve arkadaşları (17)'nin 2018 yılında yaptıkları bir çalışmada tigesikline %17.5, sefepime %96.3, amikasine %100, seftazidime %100 oranında direnç bildirildiği görülmektedir. Evans ve arkadaşları (18) 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında tigesikline %3, amikasin ve ampisilin-sulbaktama %81.6 direnç bildirmişlerdir. Çalışmamızın antibiyotik direnç verilerinin, ulusal ve uluslararası verilerle uyumlu olduğu ve çalışmamızda olduğu gibi tigesiklinin en iyi seçenek olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda OXA tipi karbapenemaz genlerinin belirlenmesi için gerçek zamanlı PCR'dan yararlanıldı ve *bla*<sub>OXA-51</sub>'in tüm suşlarda olduğu saptandı. Çiftçi ve arkadaşları (7)'nin 2013 yılında ülkemizde yaptıkları çok merkezli çalışma incelendiğinde, 834 suşun tamamında *bla*<sub>OXA-51</sub> saptandığı, fakat *bla*<sub>OXA-24</sub> saptanmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde tüm suşlarda *bla*<sub>OXA-51</sub> bulunurken, sadece bir suşta *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-24</sub> pozitifliğini birlikte saptadık. *bla*<sub>OXA-23</sub> için yapılan çalışmalar incelendiğinde, Ning ve arkadaşları (13)'nin 2017 yılında yaptıkları çalışmada, *bla*<sub>OXA-23</sub> pozitifliğinin %94 (101 suşun 95'i) seviyesinde olduğu görülmektedir. Huang ve arkadaşları (6), 2012 yılında yaptıkları çalışmada, 46 *A. baumannii* suşunun tamamında *bla*<sub>OXA-51</sub>' 40'ünde *bla*<sub>OXA-23</sub>' birinde *bla*<sub>OXA-58</sub> saptamışlardır. Yang ve arkadaşları (19), 2010 yılında yaptıkları çalışmada, 192 suşun tamamında *bla*<sub>OXA-51</sub>' %3.65'inde sadece *bla*<sub>OXA-51</sub>' %95.83'ünde *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliği bildirmişlerdir. Mavroidi ve arkadaşları (20), 2015 yılında Yunanistan'da yaptıkları çalışmada, 42 suşun 28'sinde *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliği,

7'sinde *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-58</sub> birlikteliği ve 7'sinde de *bla*<sub>OXA-23'</sub> *bla*<sub>OXA-51</sub> ve *bla*<sub>OXA-58</sub> birlikteliği bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, verilerin benzerlik gösterdiği görülmektedir. Biz de bu çalışmalara benzer şekilde suşlarımızda, *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliğinin en yüksek düzeyde olduğunu saptadık.

Sonuç olarak, çalışmamızın verileri, karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşlarının tedavisinde, tigesiklinin iyi bir seçenek olabileceğini, OXA tipi karbapenemazlarda *bla*<sub>OXA-23</sub> ve *bla*<sub>OXA-51</sub> birlikteliğinin daha sık olduğunu göstermektedir. Bu veriler, ülkemizde gözlenen OXA tipi karbapenemazları ve bunların epidemiyolojik olarak durumlarını göstermesi açısından önemlidir. Gerçek zamanlı PCR gibi hızlı ve güvenilir sonuç verebilecek tekniklerle, bu suşların rutin takiplerinin yapılabileceği ve epidemiyolojik veri sağlanabileceği kanaatindeyiz.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

- Cha K, Oh HK, Jang JY, *et al.* Characterization of two novel bacteriophages infecting multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* and evaluation of their therapeutic efficacy in vivo. *Front Microbiol.* 2018; 9: 696. [CrossRef]
- Duszynska W, Litwin A, Rojek S, Szczesny A, Ciasullo A, Gozdziak W. Analysis of *Acinetobacter baumannii* hospital infections in patients treated at the intensive care unit of the University Hospital, Wrocław, Poland: a 6-year, single-center, retrospective study. *Infect Drug Resist.* 2018; 11: 629-35. [CrossRef]
- Lee CR, Lee JH, Park M, *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 55. [CrossRef]
- Jia W, Li C, Zhang H, Li G, Liu X, Wei J. Prevalence of genes of OXA-23 carbapenemase and AdeABC efflux pump associated with multidrug resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates in the ICU of a comprehensive hospital of northwestern China. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(8): 10079-92. [CrossRef]
- Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2(3): 291-304. [CrossRef]
- Huang XZ, Cash DM, Chahine MA, Nikolich MP, Craft DW. Development and validation of a multiplex TaqMan real-time PCR for rapid detection of genes encoding four types of class D carbapenemase in *Acinetobacter baumannii*. *J Med Microbiol.* 2012; 61(11): 1532-7. [CrossRef]
- Çiftçi IH, Aşık G, Karakeçe E, *et al.* *Acinetobacter baumannii* izolatlarında *bla*<sub>OXA</sub> genlerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(4): 592-602. [CrossRef]
- Lin MF, Lan CY. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *World J Clin Cases.* 2014; 2(12): 787-814. [CrossRef]
- Carvalho KR, Carvalho-Assef AP, Peirano G, Santos LC, Pereira MJ, Asensi MD. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying *bla*(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(1): 25-8. [CrossRef]
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-first Informational Supplement.* CLSI Document M100-S21. Wayne, PA: CLSI, 2011.
- Evans BA, Hamouda A, Amyes SG. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(2): 223-38. [CrossRef]
- Pan CY, Chen JC, Chen TL, Wu JL, Hui CF, Chen JY. Piscidin is highly active against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a systemic septicemia infection mouse model. *Mar Drugs.* 2015; 13(4): 2287-305. [CrossRef]
- Ning NZ, Liu X, Bao C, *et al.* Molecular epidemiology of *bla* OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 65-month period in north China. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 14. [CrossRef]
- Alada DM, Altöparlak Ü, Çoşkun MY. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının *Acinetobacter* suşları üzerine in vivo etkinliğinin araştırılması. *Ankem Derg.* 2017; 31(1): 23-31.
- Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü EE, *et al.* Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test® yöntemiyle araştırılması. *Klimik Derg.* 2009; 22(2): 48-51.
- Savcı Ü, Özveren G, Yenişehirli G, Bulut Y, Özdaş, S. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory.* 2015; 6(1): 24-9. [CrossRef]
- Li T, Sheng M, Gu T, Zhang Y, Yirepanjiang A, Li Y. In vitro assessment of cefoperazone-sulbactam based combination therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. *J Thorac Dis.* 2018; 10(3): 1370-6. [CrossRef]
- Evans SR, Hujer AM, Jiang H, *et al.* Informing antibiotic treatment decisions: evaluating rapid molecular diagnostics to identify susceptibility and resistance to carbapenems against *Acinetobacter* spp. in PRIMERS III. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(1): 134-44. [CrossRef]
- Yang SC, Chang WJ, Chang YH, *et al.* Prevalence of antibiotics resistance and OXA carbapenemases genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in central Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(5): 601-4. [CrossRef]
- Mavroidi A, Likousi S, Palla E, *et al.* Molecular identification of tigecycline- and colistin-resistant carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* from a Greek hospital from 2011 to 2013. *J Med Microbiol.* 2015; 64(9): 993-7. [CrossRef]