فراوانی کلاس های اینتگرونی و مقاومت چندگانه دارویی در آسینتوباکترهای بیمارستانی

احیا عبدی عالی[1*]، سارا ژاپونی[2]، عزیز ژاپونی[3]، شهره فرشاد[3]

1. PhD میکروبیولوژی، دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه الزهرا (س)
2. ، MSc میکروبیولوژی، کارشناس ارشد گروه زیست شناسی ، دانشگاه الزهرا(س)
3. ، PhD میکروبیولوژی سلولی، دانشیار مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی شیراز

* **نشانی برای مکاتبه**: گروه زیست شناسی، دانشگاه الزهرا(س) تهران، abdialya@alzahra.ac.ir
دریافت مقاله: بهمن هشتاد و نه پذیرش برای چاپ: فروردین نود

چکیده

سابقه و هدف: *عفونت های بیمارستانی که توسط Acinetobacter های مقاوم به چند دارو ایجاد می شوند، یک مشکل جدی در بسیاری از کشورها هستند. هدف از این مطالعه تعیین الگوهای حساسیت آنتی بوتیکی و فراوانی کلاس های مختلف اینتگرون در ایزوله های Acinetobacter بود. همچنین ارتباط بین تولید باندهای اختصاصی در آزمون PCR با گسترش مقاومت آنتی بیوتیکی مورد مطالعه قرار گرفت.*

روش کار: *در طی دوره یک ساله، 88 ایزوله Acinetobacter از بیماران بدست آمد. حداقل غلظت مهار کنندگی (MIC) ایزوله ها نسبت به 12 آنتی بیوتیک پرکاربرد در کلینیک توسط روش E-test بررسی و حضور اینتگرون از طریق تکثیر ژن اینتگراز توسط آزمون PCR مورد مطالعه قرار گرفت.*

یافته ها: *موثرترین آنتی بیوتیک با 97/7 ٪ اثر کلیستین بود و به دنبال آن ایمی پنم (77/3 ٪) و سپس مروپنم (72/7 ٪) قرار داشت. حضور اینتگرون کلاس 1 و 2 در 53/4 ٪ نمونه ها مشاهده شد و اینتگرون کلاس 3 مشاهده نشد. نسبت حضور کلاس 1 اینتگرون به کلاس 2 بالا بود (47/7 ٪در مقابل 3/4 ٪). ارتباط بین مقاومت به نورفلوکساسین، سفتازیدیم، جنتامیسین، سپیروفلوکساسین، سفپیم و آمیکاسین و حضور اینتگرون معنی دار گزارش شد. هرچند این ارتباط با بقیه آنتی بیوتیک ها معنی دار نبود.*

نتیجه گیری: *شاخص های دیگر مقاومت مانند ترانسپوزون و پلاسمید نیز ممکن است در پدیده مقاومت اسینتو باکتر اهمیت داشته باشد. برای کاهش فشار بر روی ایزوله های حساس، اقدامات کنترلی جامع بایستی اعمال گردد. همچنین پر هیز از مصرف نا بجای آنتی بیوتیک های حساس نیز کمک کننده است. کلیستین موثرترین آنتی بیوتیک بر علیه Acinetobacter است ولی بدلیل اثرات جانبی مضر آن تجویز آن محدود شده است.*

واژگان کلیدی: *Acinetobacter، مقاومت چند داروی، آزمون PCR، اینتگرون*

مقدمه

Acinetobacter، باکتری گرم منفی است که در بسیاری از محیط های بیمارستانی یافت می شود (1و2). حضور شاخص های مقاومت گسترده و قدرت بقای بالا، آن را به یک پاتوژن بیمارستانی تبدیل کرده است (3). امروزه A. baumannii یک عامل مهم در بسیاری از شیوع های جهانی است و مقاومت آن رو به افزایش است (4).

در سالهای اخیر، یک مکانیسم جدید انتشار ژن مقاومت در باکتری ها به نام «اینتگرون» معرفی شده است(5). اینتگرون ها عناصر DNA محافظت شده، با قابلیت بدام انداختن و حرکت کاست های ژنی هستند. خصوصیت اختصاصی اینتگرون ها حضور سه جزء در منطقه محافظت شده bp 59 یعنی (a) ژن اینتگراز (int I) رمز کننده اینتگراز IntI، (b) ژن attI رمز کننده جایگاه ورود کاست و (C) پروموتور مسئول بیان کاست های ژنی است (5).

با وجود حضور 6 کلاس اینتگرونی (6)، تنها سه کلاس توصیف شده اند (7). همه اینتگرون ها دارای بخش ´5 محافظت شده هستند که حاوی ژن intI رمز کننده اینتگراز در جایگاه نوترکیبی attI است ولی بخش محافظت شده ´3 در اینتگرون های مختلف متمایز است. در اینتگرون های کلاس 1، ناحیه حفاظت شده ´3 شامل سه قالب خواندن باز است: qac EΔ1 که مسئول مقاومت به ترکیبات چهارتایی آمونیوم است، Sul 1 که مسئول مقاومت به سولفونامیدها است و ORF5 که عملکرد مشخص ندارد (8). کلاس دوم اینتگرون در ترانسپوزون Tn7 و مشتقات آن پیدا شد. در ناحیه ´3 حفاظت شده این اینتگرون 5 ژن tns حضور دارد که درحرکت ترانسپوزون موثرند. تا به حال تنها یک اینتگرون کلاس 3

شناسایی شده است ولی منطقه ´3 آن مشخص نشده است(9). کلاس 1 اینتگرون در گونه های Acinetobacter شیوع بالاتری دارد(14-10).

هدف از این مطالعه تعیین فراوانی کلاس های اینتگرونی و مقاومت چندگانه دارویی در ایزوله های Acinetobacter بیمارستانی است

روش کار

در طی یک دوره یک ساله از مهر 1387 تا مهر 1388، 88 نمونه از گونه های مختلف Acinetobacter از بیماران بستری در بیمارستان نمازی شیراز جداسازی شد. شناسایی نمونه ها توسط روش API 20E system (bio Merieux, Marcy 1´Etoile, France) انجام شد.

تعیین حدقل غلظت مهار کنندگی نمونه ها به 12 آنتی بیوتیک شامل: سیپروفلوکساسین، کلیستین، سفتازیدیم، آمپی سیلین/ سولباکتام، ایمی پنم، مروپنم، جنتامیسین، نورفلوکساسین، آمیکاسین، سفپیم، توبرامایسین و سفپرازون/سولباکتام توسط روش E-test انجام و نتایج توسط دستورالعمل شرکت سازنده تفسیر شد.

DNA باکتری ها توسط روش مرسوم فنل-کلروفوم استخراج شد. کیفیت DNA استخراج شده توسط دستگاه Nano drop (Nano drop technologies, Wilmington, Delaware USA) مورد بررسی قرار گرفت.تعیین کلاس های مختلف DNA توسط روش multiplex PCR با استفاده از پرایمرهای توصیف شده در جدول 1 اجرا شد.

جدول 1. پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه

منبع	توالی نوکلئوتیدی	پرایمر
10	´CAG TGG ACA TAA GCC TGT TC 35	Int1-F
	´CCC GAG GCA TAG ACT GTA 35	Int1-R
	´TTG CGA GTA TCC ATA ACC TG 35	Int2-F
	TTA CCT GCA CTG GAT TAA GC 3´5	Int2-R
13	´ACG GAT CTG CCA AAC CTG ACT 3´5	Int3-F
	´GCC TCC GGC AGC GAC TTT CAG 3´5	Int3-R
26	´GGC ATC CAA GCA GCA AG 35	CS-F
	´AAG CAG ACT TGA CCT GA 35	CS-R

پرایمرها از شرکت TIB MOLBIOL Syntheselabor GmbH (Berlin, Germany) تهیه شد. موارد مورد نیاز آزمون PCR در جدول 2 و برنامه PCR در جدول 3 آورده شده است.

جدول2. مواد مورد نیاز برای برای آزمون PCR ژن اینتگراز کلاس های 1، 2 و 3

ترکیب	حجم مورد نیاز µl	غلظت نهایی
dNTPs	0/4	10 mM
$Mgcl_2$	0/6	50 mM
PCR buffer	2	10 X
dd H_2O	10/3	-
Int1-F	0/25	100 Pm
Int1-R	0/25	100 Pm
Int2-F	0/25	100 Pm
Int2-R	0/25	100 Pm
Int3-F	0/25	100 Pm
Int3-R	0/25	100 Pm
Taq polymerase	0/2	5 Unit
DNA template	5	-
حجم نهایی	20	-

جدول 3. برنامه آزمون PCR ژن اینتگراز کلاس های 1، 2 و 3

تعداد سیکل	زمان	دما (°C)	برنامه PCR
1	5 دقیقه	94	Initial denaturation
35	30 ثانیه	94	Denaturation
35	30 ثانیه	55	Annealing
35	30 ثانیه	72	Extention
1	5 دقیقه	72	Final extention
-	-	8	Hold

پرایمرهای Int1F و Int1R برای تکثیر قطعه 160 bp از ژن intI 1 برای اینتگراز کلاس یک و پرایمرهای Int2F و Int2R برای تکثیر قطعه 288 bp از ژن اینتگراز کلاس 2 بکار گرفته شدند. پرایمرهای Int3F و Int3R یک ژن اختصاصی در اینتگرون کلاس سه را تکثیر نمودند. شناسایی ژن کامل اینتگرون کلاس 1 توسط بکارگیری پرایمرهایی برای مناطق محافظت شده ´3 و ´5 اجرا شد. این PCR همچنین اندازه هر کاست ژنی وارد شده را تعیین می نمود که بین 500 تا بیش از 3000 bp متغیر بود.

آزمون PCR بکار رفته برای کشف ژن کامل اینتگرون کلاس 1 در حجم 20µl مشابه آنچه در جدول 1 ذکر شد اجرا شد و تنها تغییر، بکارگیری آنزیم پرایمراز Smart Tag 3U (Fermentas, Lithvania) بود. برنامه PCR آن در جدول 4 آوده شده است.

جدول 4. برنامه آزمون PCR برای تکثیر باندهای موجود در اینتگرون کلاس 1

تعداد سیکل	زمان	دما (°C)	برنامه PCR
1	5 دقیقه	94	Initial denaturation
35	1 دقیقه	94	Denaturation
35	1 دقیقه	55	Annealing
35	30 ثانیه+ 5 ثانیه*	72	Extention
1	10 دقیقه	72	Final extention
-	-	8	Hold

* در هر سیکل 5 ثانیه به زمان سیکل لضافه شده است.

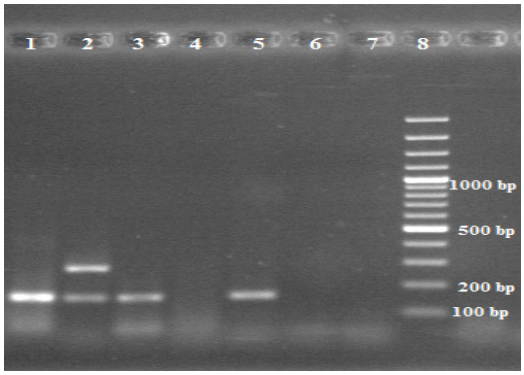
ارتباط بین الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی و حضور کلاس های مختلف اینتگرونی توسط آزمون آماری Chi-square یا Fisher's Exact test توسط نرم افزار SPSS نسخه 15 تعیین گردید و $P < 0/05$ سطح معنی دار اختلاف ها تعریف شد.

یافته ها

اکثر ایزوله های Acinetobacter (39/8 ٪) از خون جداسازی شده بود و در بین آقایان شیوع بالاتری(70٪) داشت. بیشترین فراوانی مربوط به گونه A.baumannii (79 ایزوله، 89/8٪) سپس A. lwoffii (8

ایزوله، 9/1 ٪) بود. حساسیت Acinetobacter به کلیستین (97/7 ٪)، ایمی پنم (77/3 ٪)، مروپنم (72/7 ٪)؛ توبرامایسین (63/6 ٪)، سفپرازون/سولباکتام (67 ٪)، آمپی سیلین/ سولباکتام (61/4 ٪)، سیپروفلوکساسین (26/1 ٪)، آمیکاسین (25 ٪)، نورفلوکساسین (23/8 ٪)، جنتامیسین (20/4 ٪)، سفپیم (19/3 ٪) و سفتازیدیم (18/2٪) بود.

آزمون PCRحضور intI1 از کلاس 1اینتگرون و intI2 را تایید نمود ولی intI3 شناسایی نشد. شکل 1 حضور اینتگراز 1 و 2 را به نمایش می گذارد. در بین سویه های Acinetobacter 47 نمونه (53/4٪) حاوی کلاس 1 یا 2 یا هر دو کلاس اینتگرون بودند. جدول 5 فراوانی کلاس های مختلف اینتگرون را در ایزوله های Acinetobacter نشان می دهد.



شکل 1. ردیابی اینتگرون ها بوسیله تکثیر ژن اینتگراز.

خط 8، 100 bp DNA ladder (MBI Fermentas, Hanover,); خطوط 1، 3، 5، آمپلیکون های اینتگراز 1 (160 bp) ; خط 2، آمپلیکون های اینتگراز 1 (160bp) و اینتگراز 2 (288 bp). خطوط 4، 6 و 7 بدون اینتگرون هستند.

جدول 5. توزیع ایزوله های آسینتوباکتر براساس کلاس های مختلف اینتگرون

اینتگرون	تعداد	درصد
کلاس 1	42	47/7
کلاس 2	3	3/4
کلاس1 و کلاس 2	2	2/3
کلاس 3	0	0
بدون اینتگرون	41	46/6
جمع	88	100

از بین 79 سویه A. baumannii 45 نمونه (57 ٪) حاوی اینتگرون بودند در حالی که از 8 سویه A. lwoffii تنها 2 نمونه (25 ٪) اینتگرون حمل می کردند. بنابراین اینتگرون در A. baumannii شیوع بالاتری داشت.

سویه های حاوی ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، جنتامایسین، نورفلوکساسین، آمیکاسین و سفپیم شیوع بالایی از اینتگرون کلاس 1را داشتند. داده ها همچنین ارتباطی را بین حضور اینتگرون کلاس دو و مقاومت به آنتی بیوتیک های سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، جنتامیسین، نورفلوکساسین، آمیکاسین، سفپیم و توبرامایسین نشان دادند (جدول 6). تکثیر کلاس یک اینتگرونی باندهایی با اندازه هایی بین 500 تا بیش از 3000 bp را تولید نمود که بین گونه های مختلف Acinetobacter باندهایی با اندازه 500، 600، 800 و 1200 جفت باز فراوانی بالاتری داشت (جدول 7).

جدول 6. توزیع 88 ایزوله آسینتوباکتر براساس کلاس های اینتگرونی و الگوی مقاومتی آنها

الگوهای مقاومت داروئی	اینتگرون			جمع
	کلاس 1	کلاس 2	کلاس 1 و 2	
TZ	1	-	-	1
TZ-AK	1	-	1	1
AB-PM	-	-	-	1
AK-TM	-	-	-	1
GM-TM	-	-	-	1
AB-IP-MP	-	-	-	1
NX-TZ-GM-TM-PM	-	-	-	1
TZ-GM-AK-TM-PM	1	-	-	1
NX-TZ-GM-CI-AK-PM	11	-	-	13
NX-TZ-GM-CI-AB-PM	2	-	-	2
NX-TZ-GM-AK-TM-PM	-	-	-	1
NX-TZ-CI-AK-MP-PM	-	-	-	1
NX-TZ-GM-CI-AK-CPS-PM	1	-	-	2
NX-TZ-GM-CI-AK-TM-PM	4	3	-	14
NX-TZ-GM-CI-AK-PM-CO	-	-	-	1
NX-TZ-GM-AK-IP-TM-MP-PM	1	-	-	1
NX-TZ-GM-CI-AB-AK-CPS-PM	8	-	-	11
NX-TZ-GM-CI-AK-TM-MP-PM	1	-	-	2
NX-TZ-GM-CI-AB-AK-TM-PM	1	-	-	1
TZ-GM-AB-IP-TM-MP-PM-CO	-	-	-	1
TZ-GM-CI-AK-IP-TM-MP-PM	1	-	-	1
NX-TZ-GM-CI-AB-AK-TM-MP	1	-	-	1
NX-TZ-GM-CI-AB-IP-CPS-MP-PM	2	-	-	2
NX-TZ-GM-CI-AB-AK-IP-CPS-MP-PM	5	-	1	6
NX-TZ-GM-CI-AB-AK-IP-TM-CPS-MP-PM	1	-	-	8
حساس	1	-	-	12
جمع	42	3	2	88

اختصارات: CI: سیپروفلوکساسین؛ CO: کلیستین؛ TZ: سفتازیدیم؛ AB: آمپی سیلین/ سولباکتام؛ IP: ایمی پنم؛ MP: مروپنم؛ GM: جنتامایسین؛ NX: نورفلوکساسین؛ AK: آمیکاسین؛ PM: سفپیم؛ TM: توبرامایسین؛ CPS: سفپرازون/سولباکتام.

جدول 7. اندازه باندهای تکثیر یافته از نمونه های حاوی اینتگرون کلاس 1

تعداد ایزوله ها	الگوهای باندهای اینتگرون کلاس 1
1	500, 600, 1300
1	500, 800, 1200
13	500, 600, 800, 1200
5	500, 600, 800, 1200, 2500
1	500, 600, 800, 1200, >3000
1	500, 800, 900, 1200, 2500
2	500, 800, 1000, 1200, 2500
1	620, 900, 1300, 1700, >3000
2	500, 600, 800, 900,1200, 2500
1	500, 600, 800, 1000, 2300, 2500
2	500, 600, 800, 1200, 1500, 2500
2	500, 600, 800, 1200, 2500, 3000
1	500, 800, 1000, 1200, 1500, 2500
4	500, 600, 800, 900, 1200, 1500, 2500
4	500, 600, 800, 1000, 1200, 1500, 2500
1	500, 600, 800,1200, 1500, 2400, 2500
1	500, 600, 800, 900, 1200, 1500, 1700, 2500, >3000
1	500, 600, 750, 800, 900, 1200, 1300, 1500, 2500 ,>3000

ارتباط بین مقاومت دارویی به سیپروفلوکساسین، سفتازیدیم، جنتامیسین، نورفلوکساسین، آمیکاسین، سفپیم، و حضور اینتگرون از لحاظ آماری معنی دار بدست آمد در حالی که این ارتباط بین آنتی بیوتیک های کلیستین، آمپی سیلین/ سولباکتام، ایمی پنم، مروپنم، توبرامایسین و سفپرازون/سولباکتام بدست نیامد(جدول8).

جدول 8. توزیع 88 ایزوله آسینتوباکتر براساس حضور اینتگرون و مقاوت آنتی بیوتیکی

آنتی بیوتیک	درصد مقاومت و حضور	درصد مقاومت و عدم	درصد مقاومت و کل نمونه	ارتباط مقاومت با حضور
Colistin	0) 0)	2) (2/3	2) (2/3	0/126
Imipenem	13/6	8) (9/1	22/7	0/501
Meropenem	15/9	10/4	27/3	0/571
Cefoperazone/sulbactam	21/6	10/4	29) (33	0/110
Tobramycin	14/8	21/6	36/4	0/069
Ampicillin/sulbactam	22) (25	13/6	34(38/6	0/092
Ciprofloxacin	48/9	22)(25	73/6	**P< 0/001**
Amikacin	47/7	27/3	66) (75	**P<**
Norfloxacin	48/9	27/3	76/2	**P<**
Gentamicin	51/1	28/4	79/5	**P<**
Cefepime	51/1	29/5	80/6	**P<**
Ceftazidine	52/3	29/5	81/8	**P<**

1. مقادیر معنی دار پر رنگ شده اند

بحث

عفونت های Acinetobacter در بیماران بستری در بیمارستان به دلیل کسب مقاومت چند دارویی مشکلات و پیچیدگی هایی را ایجاد می کنند. بیشتر نمونه ها در این مطالعه از خون بدست آمده بودند(39/8 ٪). نتایج مشابهی در مطالعات گذشته از تهران بدست آمده است (15). انتشار اسینتوباکتر در خون ممکن است نشان دهنده نقش گردش خون در انتشار عفونت باشد (16). A. baumannii گونه غالب در نمونه های بالینی تحقیق حاضر است که با نتایج سایر مطالعات هم خوانی دارد(17و 18).

موثرترین آنتی بیوتیک ها بر علیه Acinetobacter کلیستین، ایمی پنم و مروپنم بود. با وجود اینکه کلیستین از لحاظ آزمایشگاهی موثرترین آنتی بیوتیک است ولی مصرف آن به دلیل اثرات جانبی مضر محدود شده است(19و 20). با این وصف، مشاهده مقاومت بالای Acinetobacter به اکثریت آنتی بیوتیک های مورد آزمایش، مصرف آنتی بیوتیک های موثر جایگزین را نیز محدود کرده است.

به احتمال زیاد، ژن های مقاومت از طریق عناصر ژنتیکی مثل اینتگرون، پلاسمید و ترانسپوزون کسب شده اند (2). در این خصوص نقش اینتگرون بدلیل داشتن سیستم های تسخیر و بدام انداختن قوی ژ ن ها قابل توجه است(23-21). کسب ژن های مقاومت آنتی بیوتیکی به طور پیوسته به سرعت گسترش می یابد، بنابراین با تجویز کنترل نشده آنتی بیوتیک ها در بیمارستان ها و کلینیک ها امکان کسب مقاومت افزایش می یابد.

برای غلبه یافتن به مقاومت آنتی بیوتیکی پیش رونده، تجویز آنتی بیوتیک های موثر بایستی به موقع و به جا انجام شود.

در مطالعه حاضر حضور اینتگرون کلاس 1 و 2 در بین ایزوله های Acinetobacter 53/4 ٪ بود. این نتایج هم راستا با گزارشات منتشر شده می باشند که نشانگر حضور بالای اینتگرون کلاس 1 در بین گونه های مختلف Acinetobacter است(14-10). عدم حضور اینتگرون کلاس 3 می تواند بیانگر این باشد که این کلاس اینتگرون نقشی در مقاومت آنتی بیوتیکی ندارد و فراوانی بالاتر کلاس 1 اینتگرون نسبت به کلاس 2 می تواند کارآمدتر بودن آن را در بدام انداختن شاخص های مقاومت نشان دهد. برای تعیین این احتمال توالی کردن و کلون نمودن نمونه های حاوی اینتگرون کلاس 1 و 2 می تواند مفید باشد. مقایسه الگوهای مقاومت دارویی و ارتباط آنها با حضور کلاس 1 و 2 اینتگرونی تصدیق می نماید که هر دو کلاس اینتگرون الگوهای مقاومت دارویی مشابهی به آنتی بیوتیک های مورد آزمایش دارند (جدول 6)، هر چند اینتگرون کلاس 1 در پدیدار شدن مقاومت به آنتی بیوتیک ها نقش پر رنگ تری داراست.

در بین ایزوله ها، نمونه های حاوی باندهای 500، 600، 800، 1200 جفت باز در کلاس 1 اینتگرون فراوانی بالاتری داشتند و چنانچه فشارهای انتخابی در بیمارستان ها و کلینیک ها ادامه یابد، در آینده نزدیک ایزوله های حاوی تعداد باندهای بیشتر گسترش می یابند که ماحصل آن افزایش مقاومت آنتی بیوتیکی است.

نتایج این مطالعه ارتباط معنی داری را بین حضور اینتگرون و مقاومت به 6 آنتی بیوتیک را نشان داد. در حالی که این ارتباط برای 6 آنتی بیوتیک دیگر مشاهده نشد. این نتیجه می تواند نقش شاخص های دیگر مقاومت مثل پلاسمید و ترانسپوزون را در شکل گیری مقاومت آنتی بیوتیکی Acinetobacter تایید نماید (24و25).

REFERENCES

1. Bergogne-Berezin E and Towner KJ. Acinetobacter Spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical & epidemiological feathures. Clin Microbiol 1996; 8, 148-165.

2. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN and Bonomo RA. Global Challenge of multidrug–resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51, 3471-3484.

3. Nordmann P. Acinetobacter baumannii, the nosocomial pathogen par excellence. Pathol Biol 2004; 52, 301-303.

4. Villegas MV and Hartstein AI. Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24, 284-95.

5. Stokes HW and Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons Mol Microbiol 1989; 3, 1669-1683.

6. Neild BS, Holmes AJ, Gillings MR, Recchia GD, Mabbutt BC, Nevalainen KM and Stokes HW. Recovery of new integron classes from environmental DNA. FEMS Microbiol Lett 2001; 195, 59-65.

7. Rowe-Magnus D A and Mazel D. Resistance gene capture. Curr Opin Microbiol 1999; 2, 481-486.

8. Radström P, Sköld O, Swedberg G, Flensburg J, Roy PH and Sundström L. Transposon Tn5090 of plasmid R751, which carries an integron, is related to Tn7, Mu, and the retro elements. J Bacteriol 1994; 176, 3257-3268.

9. Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N and Ohta M. A novel integron-like element carrying the metallo-b-lactamase gene blaIMP. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39, 1612-1615.

10. Koeleman JG, Stoof J, Van Der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM and Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of Acinetobacter baumannii by integrase gene PCR. J Clin Microbiol 2000; 39, 8-13.

11. Galleco L and Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from Northern Spain. J Med Microbiol 2001; 50, 71-77.

12. Gaur A, Prakash P, Anupurba S and Mahapatra TM. Possible role of integrase gene polymerase chain reaction as an epidemiological marker: study of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii isolated from nosocomial infections. Int J Antimicrobial Agents 2006; 29, 446-450.

13. Ploy MC, Denis F, Courvalin P and Lambert T. Molecular characterization of integrons in Acinetobacter baumannii: description of a hybrid class 2 integron. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44, 2684-2688.

14. Xu X, Kong F, Cheng X, Yan B and Du X. Integron gene Cassettes in Acinetobacter spp. Strains from south China. Int J Antimicrobial Agents 2008; 32, 441-445.

15. Feizabadi MM, fatollahzadeh B, Taherikalani M, Rasoolinejad M, Sadeghiferd N, Aligholi M, Soroush S and Mohammadi-Yegane S. Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of bla OXA genes among Acinetobacter Spp. isolated from patients at Tehran hospitals. Jpn J Infect Dis 2008; 61, 274-278.

16. Gisneous JM and Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacterimia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Micobiol Infects 2002; 8, 687-693.

17. Seifert H, Baginsky R, Schulze A and Polverer G. The distribution of Acinetobacter species in clinical culture materials. Zentralbl Bakteriol 1993; 279, 544-552.

18. Towner KJ. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect 2009; 73, 355-63.

19. Lewis JR and Lewis SA. Colistin interactions with mammalian outothelium. Am J physiol Cell physiol 2004; 286, C913- C922.

20. Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA and Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. J Clin Pharmacol 2001; 41, 645-54.

21. Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Coelho JM, Warner M, Pike R and Pitt TL. Detection and typing of integrons in epidemic strains of Acinetobacter baumannii found in the United Kingdom. J Clin Microbiol 2005; 43, 3074-3082.

22. Gonzalez G, Sossa K, Bello H, Dominguez M, Mella S and Zemelman R. Presence of integrons in isolates of different biotypes of Acinetobacter baumannii from Chilean hospitals. FEMs Microbiol lett 1998; 161, 125-128.

23. Seward RJ and Towner KJ. Detection of integrons in worldwide nosocomial isolates of Acinetobacter spp. Clin Microbiol Infect 1999; 5, 308-318.

24. Chen TL, Chang WC, Kuo SC, Lee YT, Chen CP, Siu LK, Cho WL and Fung CP. Contribution of a plasmid borne blaOXA-58 with its hybrid promoter provided by IS1006 and ISAba3-like to {beta}-lactam resistance in Acinetobacter genomic species 13TU. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3107-12.

25. Post V and Hall RM. AbaR5, a large multiple-antibiotic resistance region found in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2009; 3, 2667-71.

26. Lévesque C, Piché L, Larose C and Roy PH. PCR mapping of integrons reveals several novel combinations of resistance genes. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39, 185-91.