

Küresel bir tehdit: *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları

A global threat: *Acinetobacter baumannii* infections, current condition in antimicrobial resistance and alternative treatment approaches

Aybala TEMEL¹, Bayri ERAÇ²

ÖZET

Acinetobacter baumannii ventilatör ilişkili pnömoni ve kateter ilişkili bakteriyemi başta olmak üzere, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, septisemi ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olan önemli nozokomiyal patojenlerden birisidir. Polisakkarit kapsül, fimbria, Lipit A ve lipopolisakkarit yapı gibi çeşitli virülans faktörlerinin yanı sıra siderofor, sekresyon sistemleri, biyofilm oluşturma özelliği ve antibiyotik direnç genleri bakterinin patogeneze katkı sağlamaktadır. Karbapenemler, aminoglikozitler, sulbaktam, kolistin ve tigesiklin ciddi klinik tablolara neden olan *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Karbapenemlere direnç, genellikle çoklu ilaç direnci (ÇİD) ile birlikte görülmektedir. Dirençli izolatların tedavisinde kullanılan tigesiklin ve kolistine dahi çeşitli merkezlerde artan direnç oranları rapor edilmekte, bu durum *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisini ve eradikasyonunu oldukça zorlaştırmaktadır. *A. baumannii*'de antimikrobiyal direnç durumunun ulaştığı endişe verici boyut, 2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan 'yeni antibiyotik keşfi gerektiren dirençli bakteriler' listesinin ilk sırasında bu bakteri türünün yer almasıyla açıkça

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is an important nosocomial pathogens that cause serious infections such as ventilator-associated pneumonia, catheter-related bacteriemia, urinary tract infections, soft tissue infections, septicemia and meningitis. Various virulence factors such as polysaccharide capsule, fimbria, lipid A and lipopolysaccharide structure, siderophore, secretion systems, biofilm formation and antibiotic resistance genes contribute to the pathogenesis of the bacteria. Carbapenems, aminoglycosides, sulbactam, colistin and tigecycline are frequently used antimicrobial agents in *Acinetobacter* infections. Resistance to carbapenems is usually seen as multidrug resistance (MDR). As reported from various centers, the development of resistance to tigecycline and colistin, used in the treatment of MDR isolates, makes treatment of *A. baumannii* infections more difficult. In 2018, the World Health Organization published 'global priority list of antibiotic-resistant bacteria requiring new antibiotic discovery' and *A. baumannii* has been at the top of this list. The alarming dimension of the antimicrobial resistance in *A. baumannii* was clearly

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
²Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir



İletişim / Corresponding Author : Bayri ERAÇ

E.Ü. Eczacılık Fak., Farmasötik Mik. A.D., Ankara Cad. No: 172/98 Bornova - İzmir - Türkiye

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

Geliş Tarihi / Received : 15.03.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 30.07.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.04764

Temel A, Eraç B. Küresel bir tehdit: *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları
Türk Hij Den Biyol Derg, 2020; 77(3): 367-378

ortaya konmuştur. Antimikrobiyal dirençle mücadele ve etkin tedavi açısından bakterinin virülans faktörlerinin ve direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması oldukça önemlidir. Çoklu ilaç dirençli bakterilerle mücadele global bir sağlık problemi haline gelmiş olup *A. baumannii*'nin de içinde bulunduğu bu tür dirençli mikroorganizmalar ile mücadelede enfeksiyon kontrol önlemleri, akılcı antibiyotik kullanımı ve antivirülans stratejilerinin bütüncül bir yaklaşımla bir arada kullanılması gerekmektedir. Bu bağlamda, kombine antibiyotik kullanımı, eflüks pompa inhibitörleri, anti-biyofilm ajanların kullanımı ve faj terapisi gibi alternatif tedavi potansiyeli olduğu düşünülen alanlarda yürütülen araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu derlemede; *A. baumannii*'nin patogeneğinde rol oynayan faktörler, epidemiyolojik özellikleri ve antibiyotik direnç mekanizmaları hakkında güncel bilgilere yer verilmiş ve bu patojenle mücadelede öne çıkan alternatif tedavi yaklaşımları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, virülans faktörleri

demonstrated by this report. Understanding of the virulence and resistance mechanisms of the bacterium is essential for effective treatment and fighting antibiotic resistance. In combating MDR bacteria that have become a global health problem such as *A. baumannii*, infection control preventions, rational antibiotic use and anti-virulence strategies need to be used in a holistic approach. The studies carried on alternative therapies such as combined antibiotic use, efflux pump inhibitors, anti-biofilm agents and phage therapy are of great importance. In this review; the current knowledge about the factors involved in pathogenesis of *A. baumannii*, its epidemiological characteristics, antibiotic resistance mechanisms and alternative treatment approaches for combating had been evaluated.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, virulence factors

GİRİŞ

Acinetobacter türleri, ilk kez 1911 yılında mikrobiyolog Beijerinck tarafından izole edilmiş olup *Micrococcus calcoaceticus* olarak isimlendirilmiştir. 1939 yılında DeBord tarafından üretral örneklerden izole edilmesinin ardından uzun bir süre *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes hemolysans*, *Mima polymorpha*, *Morexalla lwoffii* gibi farklı isimlerle anılan bu bakteri türleri günümüzde *Acinetobacter* cins adı ile tanınmaktadır (1). *Moraxellaceae* ailesinin üyelerinden olan *Acinetobacter* türleri; gram negatif kokobasiller olup, hareketsiz, nonfermentatif, zorunlu aerob, oksidaz negatif ve katalaz pozitif mikroorganizmalardır. DNA'larında G+C içeriğinin %39-47 oranında olduğu bilinmektedir (2). Bu bakteri türleri; mikrobiyoloji laboratuvarlarında

rutin olarak kullanılan Eosin Metilen Blue (EMB) agar ve kanlı agar gibi besiyerlerinde 35-37 °C'de rahatlıkla üreyebilmekte ve genellikle düzgün, bazen mukoid formda açık sarı-beyaz renkte koloniler oluşturmaktadır (2,3). Bu mikroorganizmaların çeşitli klinik ve çevresel örneklerden izolasyonunda Leeds *Acinetobacter* Medium, Heralla agar, Holton agar gibi seçici ve ayırt edici nitelikte farklı besiyerleri de kullanılabilir (2). *Acinetobacter* türleri, *Neisseria* ve *Moraxella* gibi diğer nonfermentatif bakterilerden oksidaz negatif olmalarıyla, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinden anaerobik şartlarda üreyememe ve nitratı redükte etmemeleriyle ayrılırlar.

DNA hibridizasyon çalışmaları ve farklı genomik araştırmalar sonucunda *Acinetobacter* genusunda toplam 26 genomik tür tanımlanmıştır. Bu genomik türlerden *A. calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *A. baumannii* genomik tür 3 ve *Acinetobacter* genomik tür 13TU; fenotipik olarak birbirine oldukça benzeyen, birbirlerinden ayırt edilmesi zor olan türlerdir. Bu nedenle genellikle “*A. baumannii* - *A. calcoaceticus* kompleks” (*A. baumannii* kompleks-ABK) olarak adlandırılmaktadırlar (3). *A. nosocomialis* olarak adlandırılan *Acinetobacter* genomik tür 13TU ve *Acinetobacter* genomik tür 3 (*A. Iwoffii*) hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak karşılaşılabilen türlerken, *A. calcoaceticus* klinik açıdan daha az önem atfedilen çevresel bir patojen olarak değerlendirilmektedir (4). Tıbbi açıdan en önemli tür olan *A. baumannii*, sıklıkla klinik örneklerden izole edilmekte ve ciddi enfeksiyon tablolarına neden olmaktadır (2).

Virülans Faktörleri ve Patogenez

Acinetobacter türleri, genellikle virülansı düşük patojenler olarak değerlendirilseler de çok sayıda virülans faktörüne sahip bakterilerdir. Özellikle altta yatan hastalığı olan ve çeşitli risk faktörlerini taşıyan hastalarda, ağır klinik tablolarla seyredabilen hastane enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. *Acinetobacter* türleri arasında *A. baumannii* en virulan tür olarak bilinmektedir. Yapılan çok değişkenli analizler, diğer türlerin etken olduğu enfeksiyonlara oranla, *A. baumannii* enfeksiyonlarının mortalitesinin dokuz kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (5).

Polisakkarit kapsül, fimbria, Lipit A ve lipopolisakkarit yapının yanı sıra quorum sensing (QS-çoğunluğu algılama sistemleri), biyofilm oluşturma, sitotoksik dış membran proteini (OmpA) ve antibiyotik direnç genleri mikroorganizmanın patogeneze katkı sağlayan önemli virülans faktörleridir.

Polisakkarit kapsül, bakteriyi fagositozdan koruyarak konak immün yanıtından kaçışını kolaylaştırırken, fimbria mikroorganizmanın konak

epitel hücrelerine bağlanmasına aracılık eden, Lipit A ise endotoksik aktivite göstererek bakterinin patogenezinde rol oynayan yapılardır (6).

A. baumannii kompleks türlerinde sık rastlanan virülans faktörlerinden bir diğeri sideroforlar olup, bakterinin yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmesi için gerekli demir ihtiyacını karşılamayı sağlayan şelat oluşturuşu ajanlardır. Demir, doğal çevrede yaygın olarak bulunan bir kimyasal elementtir ancak Fe⁺³ şeklinde sudaki çözünürlüğü oldukça düşüktür. Bakteriler, kendi metabolizmaları için gereken demiri sideroforlar aracılığıyla alırlar. Demir yetersizliği durumunda birçok aerobik bakteri tarafından düşük molekül ağırlıklı demir şelatları üretilir. Bu sideroforlar; demir iyonları ile kompleks oluşturduktan sonra bakteri hücresinde bulunan özel reseptörler aracılığıyla tanınır ve hücre içerisine alınır (7,8). Pek çok mikroorganizma tarafından sentezlenen hidroksamat, katekolat gibi farklı kimyasal yapılarda sideroforlar mevcut olup, ABK türlerinde en çok rastlanan siderofor ‘acinetobactin’ adıyla bilinmektedir. Acinetobactin’in mikroorganizmanın konak epitel hücrelerinde hasara yol açarak virülansı arttırdığı çalışmalarda bildirilmiştir (7).

Bakterilerde bulunan porin adı verilen dış membran proteinleri konak epitelyal hücrelerine yapışmayı ve invazyonu sağlar. ABK üyelerinde yaygın olarak bulunan ve sitotoksik bir dış membran proteini olan OmpA’nın, konak epitel hücrelerini çeşitli mekanizmalarla apoptoza sürükleyerek patogeneze katkı sağladığı bilinmektedir (9).

QS sistemi, biyofilm yapısı, beta-laktamaz enzimlerin varlığı ve RND tipi eflüks pompaları *Acinetobacter* türlerinde gerek patojeniteyi arttıran gerekse antimikrobiallere duyarlılığın azalmasına ve direnç sorununa neden olan en önemli virülans mekanizmaları olarak değerlendirilmektedir. Çeşitli sinyal moleküllerinden oluşan çoğunluğu algılama sistemiyle, mikroorganizmalar buldukları ortamda meydana gelen değişimleri (besin ve oksijen miktarında azalma, pH değişimi gibi) ve populasyon

yoğunluğunu algılayabilmekte, ortama adapte olabilmektedir. Sinyal moleküllerinin belirli bir eşik değerin üzerinde üretilmeleri, bakterinin farklı virülans faktörlerinin regulasyonunda otoindükleyici etki sağlayarak patogenezi desteklemektedir. QS sistemini oluşturan N-açilhomoserinlaktan yapısındaki bu sinyal moleküllerinin, bakterilerin belirli odak noktalarda toplanmasını sağlayarak biyofilm yapısının oluşumunda da etkin rol oynadığı bilinmektedir (10).

Biyofilm yapısı; besin yetersizliği, pH değişikliği gibi olumsuz dış ortam koşullarında hayatta kalabilmek üzere mikroorganizmaların kendi ürettikleri organik ekzopolisakarit yapılarla oluşturdukları bir mikro-ekosistem olarak tanımlanabilir. Biyofilm, canlı ve cansız farklı yüzeylerde oluşabilmektedir. Adezyonu kolaylaştıran bu yapı aracılığıyla mikroorganizmalar belirli dokulara veya tıbbi malzemelerin yüzeylerine yerleşerek kolonize olabilmektedir. Bu yapı, bakterinin kolonizasyonunu kolaylaştırarak enfeksiyon riskini arttırmanın yanı sıra antimikrobiallerin etkisini azaltarak hem tedaviyi zorlaştırmakta hem de direnç gelişimine sebep olmaktadır (11). Biyofilm yapısında yer alan mikroorganizmaların, planktonik formlarına kıyasla antibiyotiklere 100 ila 1000 kat, dezenfektanların etkisine ise 10 ila 100 kat daha dirençli olabildikleri bilinmektedir (12).

Acinetobacter türlerinde biyofilm yapısı ile ilgili bazı virülans genleri ve proteinleri tanımlanmış durumdadır (3). *Acinetobacter*'lerde varlığı ilk olarak Loehfelm ve arkadaşları tarafından tanımlanan 'Bap' (Biofilm associated protein) proteininin, *A. baumannii* biyofilm yapısının oluşumu ve olgunlaşmasında etkili olduğu gözlenmiştir. Bakterinin tip I sekresyon sistemi aracılığıyla sekrete edilen bir hücre yüzey proteini olan *Bap* varlığında, mikroorganizmanın biyofilm oluşturma kapasitesinin arttığı araştırma sonuçlarıyla ortaya konmuştur (13,14). Çok sayıda farklı araştırma sonucunda, klinik ve çevresel örneklerden izole edilen *A. baumannii* suşlarında biyofilm oluşum kapasitesi ile biyofilm ilişkili genlerin (*abaIR*, *csuA*) varlığı arasında korelasyon olabileceği öne sürülmektedir (13,15).

Acinetobacter türlerinde antimikrobiyal direnç sorununa neden olan bir diğer önemli faktör, antibiyotiği inaktive eden bazı enzimlere sahip olmalarıdır. Beta laktam grubu antibiyotiklerin kimyasal yapısını oluşturan beta laktam halkasındaki amid bağı parçalayarak ilacı etkisiz kılan beta-laktamaz enzimlerine *A. baumannii*'de sıklıkla rastlanabilmektedir. Bu durum mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik seçeneklerini oldukça kısıtlamaktadır (9,16). Bilinen farklı beta-laktamaz enzim tipleri mevcut olup OXA tipi karbapenemazlar ve AmpC tipi sefalosporinazlar genetik ve moleküler araştırmalarda *A. baumannii* izolatlarında en sık rastlanan beta laktamaz enzimleri olarak dikkat çekmektedir. Bu enzimlerinin varlığının antimikrobiallere direnç sağlamanın yanı sıra mikroorganizmanın farklı virülans faktörlerini de destekleyebildiği düşünülmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) grubu bir beta laktamaz enzimi olan PER-1 enziminin; *A. baumannii*'de hücre adezyonunu etkileyebildiğini, Ambler sınıflandırmasında Grup D içerisinde yer alan OXA karbapenemazların varlığının bakterinin biyofilm oluşum kapasitesi ile ilişkili olabileceğini işaret eden bazı ilginç çalışma sonuçları literatürde yerini almıştır (13).

Epidemiyoloji ve Enfeksiyonlar

Acinetobacter'ler doğada toprakta ve suda yaygın olarak bulunabilen mikroorganizmalar olmakla birlikte kuruluğa dayanıklılık göstermekte, cansız yüzeylerde, farklı ısı ve pH koşullarında uzun süre canlılığını sürdürebilmektedir. Genellikle *A. baumannii* haricindeki türler bazı sağlıklı bireylerde normal mikrobiyota üyesi olarak görülebilmekte, insan vücudunda özellikle deri, koltuk altı ve kasık gibi bölgelerde rastlanabilmektedir (17). Ayrıca, çeşitli et ve süt ürünleriyle sebzeler üzerinden de izole edilmişlerdir (5).

Sağlıklı bireylerde enfeksiyon geliştirme riski düşük kabul edilen *A. baumannii* özellikle hastane

enfeksiyonlarına ve immünsuprese bireylerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olan tehlikeli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni ve kateter ilişkili bakteriyemi başta olmak üzere, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, septisemi, menenjit ve biyofilm ilişkili enfeksiyonlar gibi çok sayıda farklı enfeksiyona ve ağır seyreden klinik tablolara neden olabilen bu mikroorganizmalar, enfeksiyonların kontrolünde ve tedavide başarısızlıkların yanı sıra sağlık bakım giderlerinde de ciddi artışa yol açmaktadır (10,18).

Uzun süreli antibiyotik kullanımı, hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin uzaması, katater ve implant benzeri tıbbi araç gereçlerin uzun süre kullanımı, ventilatöre bağlı kalma, kardiyo-pulmoner hastalık, geniş yüzeyle yanıklar, bilinç düzeyinde değişim gösterme ve immün sistem yetersizlikleri gibi faktörler hastane kaynaklı *A. baumannii* enfeksiyonuna zemin hazırlayan önemli risk faktörlerindedir (19). *A. baumannii* hastalara genellikle çevresel yüzeylerden ve sağlık çalışanlarının ellerinden temas yoluyla bulaşabilir. Ancak enfekte ve/veya kolonize hastalardan damlacık (aerosolizasyon) yolu ile bulaş da söz konusudur (5).

A. *baumannii* Enfeksiyonlarında Tedavi ve Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisinde farklı antibiyotik grupları kullanılabilen ve çoğunlukla geniş spektrumlu antibiyotiklerle enfeksiyonun eradikasyonuna yönelik tedavi stratejileri uygulanmaktadır. Karbapenem grubu antibiyotiklerin tek başlarına veya aminoglikozitlerle kombine halde kullanımları, geniş spektrumlu sefalosporinler ile beta laktamaz inhibitörleri tedavide öne çıkan başlıca antibiyotiklerdir. Ciddi klinik tablolarla seyreden *A. baumannii* enfeksiyonlarında ilk olarak imipenem+amikasin kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu bakteri türüne bakterisidal etkili olduğu bilinen sulbaktam ile bir beta laktam antibiyotik kombinasyonu da (örneğin, sulbaktam+sefaperazon)

olumlu sonuç veren iyi bir tedavi seçeneği olarak bildirilmektedir (20).

Klasik tedavilere dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde ise tigesiklin kullanımı tercih edilebilmektedir. Yüksek in vitro etkinliği bilenen polimiksin grubu antibiyotiklerin nefrotoksisite ve nörotoksisite yan etkileri nedeniyle tedavide kullanımları oldukça kısıtlıyken, son yıllarda çoklu ilaç direnci gösteren suşların hızla artması polimiksinlerin klinikte kullanımlarını tekrar gündeme taşımıştır (20).

Pek çok mikroorganizma türünde olduğu gibi *Acinetobacter* türlerinde de tedavide kullanılan antibiyotiklere hızla direnç gelişmekte ve maalesef bu durum tüm dünyada enfeksiyonların kontrolünü zorlaştıran bir sağlık sorunu olarak geçerliliğini korumaktadır. *A. baumannii*'nin farklı antibiyotik gruplarına karşı (beta laktam, florokinolonlar, tetrasiklinler, aminoglikozitler) farklı mekanizmalar aracılığıyla hızla direnç geliştirebildiği gözlenmektedir (21). Tedavide kullanılan en az üç farklı antibiyotik sınıftan birer ilaca direnç görülmesi durumu "Çoklu İlaç Direnci" (ÇİD, multidrug resistance=MDR) olarak tanımlanmaktadır. Bir veya iki ajan dışında tüm antibiyotiklere direnci ifade etmek içinse "Aşırı İlaç Dirençli" (AİD, extremly drug resistant=XDR) terimi kullanılmaktadır (21). Son yıllarda ülkemizde ve tüm dünyada; çoklu ilaç dirençli-ÇİD *A. baumannii* izolatlarının insidansında yaşanan belirgin artış dikkat çekmektedir. Karbapenem dirençli *Acinetobacter*'ler çoğunlukla ÇİD karakterde olmakta, tedavilerinde kolistin veya tigesiklin kullanımı gündeme gelmektedir. Ancak maalesef bu antibiyotiklere dahi dirençli suşlar nadir de olsa rapor edilmeye başlanmıştır (22). İlk tedavi seçeneklerinden birisi olan karbapenemlere karşı *A. baumannii* izolatlarında direncin artışı dünya genelinde farklı merkezlerde yürütülen çok sayıda araştırma sonucuyla da doğrulanmaktadır. 2008-2009 yıllarında bazı Avrupa, Ortadoğu ve Afrika ülkelerini kapsayan COMPACT çalışmasında, ABK izolatlarının %49'u imipenem dirençli bulunmuştur.

Türkiye, Yunanistan, İtalya, İspanya ve İngiltere’de imipenem direnç oranları bu ortalamadan daha yüksekken (%45-85), Fransa, Almanya ve İsveç gibi ülkelerde ise daha düşük (% 4-20) saptanmıştır (22). Kireççi ve arkadaşları; ülkemizde yaptıkları bir araştırma sonucunda 47 ABK izolatının in vitro karbapenem direnç oranlarını imipenem için %80.8, meropenem için %87.3 olarak, Gözütok ve arkadaşları ise *A. baumannii* kökenleri ile yürüttükleri bir başka çalışmada izolatların karbapenem direncini %91 olarak bildirmektedir (19, 23).

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan ve ülkemizde yaklaşık son on yıldır tedavide yer alan tigesikline dirençli *A. baumannii* izolatlarının, düşük oranlarda da olsa (%11-16) varlığı bilinmekte ve bu durum bakterinin direnç geliştirme kabiliyetini bir kez daha gözler önüne sermektedir (23).

Hızla artan direnç oranları tedavide başarı sağlayacak antibiyotik sayısını da hızla azaltırken, kolistin kullanımı günümüzde klinisyenler tarafından tekrar gündeme alınmıştır. Kolistinle, özellikle santral sinir sistemi enfeksiyonları, bakteriyemi, sepsis gibi ağır klinik tablolarda, %57-77 oranında tedavide başarı sağlanabildiği bildirilmektedir (24).

Gerek direnç gelişimin önlenmesi gerekse yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için antibiyotik direnç mekanizmalarının araştırılması ve daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Bilindiği üzere bakterilerdeki antibiyotik direnç mekanizmaları doğal veya kazanılmış nitelikte olabilmektedir. *Acinetobacter* türlerinde rastlanan başlıca direnç mekanizmaları; ilacı inaktive eden enzimlerin üretimi (beta-laktamazlar, aminoglikozit modifiye edici enzimler), antibiyotiğin hedef bölgesinde değişiklik, dış membran proteinlerinde değişim ve dışa atım pompa sistemlerinin aşırı aktivitesi olarak sıralanabilir.

Beta laktam direnci diğer türlere kıyasla *A. baumannii* izolatlarında daha sık görülmektedir (25). Bu bakteri türünde karbapenem direncine genellikle Sınıf D OXA tipi karbapenemazlar aracılık etmekte

olup, Sınıf A ve Sınıf B tipi beta-laktamazlar ile ilişkili bazı genler de (*blaGES-14*, *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaSIM-1*) tanımlanmıştır (26). *A. baumannii* izolatlarında en sık rastlanan sınıf-D oksasilinazlar; OXA-23, OXA-24, OXA-58 ve OXA-143 ilişkili enzimlerdir (22). *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında hızla yayılan OXA tipi olmayan karbapenemazlara, *A. baumannii*’de de sıklıkla rastlanabilmektedir. Karbapenemleri hidrolize etme aktivitesi güçlü metallo-betalaktamazlardan olan VIM-2, ilk olarak 1995’te *P. aeruginosa*’da saptanmasından kısa süre sonra 1998’de VIM-2 ve IMP-1 *Acinetobacter* türlerinde saptanmıştır (27). Son yıllarda adını sıkça duyuran NDM-1 metallo-betalaktamaz taşıyan karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları 2011 yılından itibaren rapor edilmeye başlanmıştır (28,29).

Acinetobacter’lerde karbapenem direnci genellikle karbapenemaz üretimine bağlı olmakla birlikte, artan eflüks pompa aktivitesi, porin proteinlerinde modifikasyon ve penisilin bağlayan protein (PBP) yapısındaki değişimler gibi diğer faktörlere veya bunların kombinasyonuna bağlı olarak da gelişebilir (22).

Klinikte beta laktam grubu antibiyotiklerle kombine halde sıkça kullanılan ve bir beta laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın *A. baumannii* üzerinde etkinliğinin; düşük PBP-2 ekspresyonu ve TEM-1 beta laktamaz varlığında düştüğünü gösteren bazı çalışma sonuçları mevcuttur (30,31). Bakterisidal etkisini Lipit A yapısı üzerinden göstermekte olan kolistin antibiyotiğine karşı direncin ise, Lipit A yapısına fosfoetanolamin ilavesi ve açillenme gibi modifikasyonlarla antibiyotiğin hedef bölgesinde gerçekleşen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (32,33). Lipit A yapısındaki bu değişimlere daha çok, *pmrAB-2* komponent sistemindeki mutasyonlar neden olmaktadır (34). Bu mutasyonlar kolistin ortamda olmadığında hızla geri dönebilmektedir. Bakterinin protein sentezini inhibe ederek etki gösteren aminoglikozit grubu antibiyotiklere direnç, çoğunlukla asetiltransferazlar,

adenil transferazlar gibi aminoglikozit modifiye edici enzimler aracılığıyla ilacın inaktivasyonu yoluyla sağlanmaktadır. Benzer etki mekanizmasına sahip farklı bir antibiyotik grubu olan tetrasiklinlere direnç gelişiminin ise gram negatif bakterilerde sıklıkla bulunan *tetA*'dan *tetE*'ye kadar tanımlanmış farklı genlerin kodladığı eflüks pompa sistemlerinden kaynaklandığı bilinmektedir. Dirençli *A. baumannii* izolatlarında *tetA* ve *tetB* direnç genlerine sık rastlanmaktadır. Bu direnç genlerinin genellikle eflüks pompası regülasyonunda rol alan *adeB* geniyle bir arada bulunmaları, plazmit veya transpozon ilişkili genler olmaları dikkat çekmektedir (35).

Antibiyotik direncinden sorumlu bir başka mekanizma olan dışa atım pompa (eflüks) sistemleri; gram pozitif ve gram negatif farklı mikroorganizma türlerinde bulunabilen, transport proteinleridir. Antimikrobiyal ajanların etkisini azaltan bu dışa atım sistemleri, tek bir substratı hedefleyebileceği gibi birbirinden farklı maddeleri de substrat olarak kullanabilmektedir. Bu durum mikroorganizmaların antibiyotiklerin yanı sıra dezenfektanlar, boyalar, biyositler, antiseptik ajanlar gibi pek çok farklı kimyasal maddenin etkisinden eflüks pompaları aracılığıyla korunabildiği anlamına gelmektedir (36).

Eflüks pompa sistemlerinin ABC (ATP binding cassette), MFS (Major faciliator), RND (resistance nodulation division) ve SMF (small multidrug resistance) süper ailesi olmak üzere farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Gram negatif bakterilerde çoklu ilaç direncinde rol alan dışa atım pompa sistemlerinin genellikle RND süper ailesinden oldukları gözlenmektedir (13,36). ÇİD *A. baumannii* izolatlarında bulunan başlıca eflüks pompaları, RND süper ailesi grubunda yer alan *AdeABC*, *AdeFGH* ve *AdelJK* dışa atım pompa sistemleridir. Bu pompa sistemleri aminoglikozitler, tetrasiklinler, florokinolonlar, beta laktamlar ve eritromisin gibi pek çok farklı gruptan antibiyotiğin dışa atımını sağlayarak antimikrobiyal direnç gelişiminde rol oynamaktadır (37,38). Ayrıca *AdeABC*'nin ekspresyonundaki

artışın, *A. baumannii* kökenlerinde, bakterinin biyofilm oluşturma kapasitesi ve membran bileşimi üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir (13). *AdeFGH* dışa atım pompasının azalmış regülasyonu durumunda *A. baumannii* izolatlarında biyofilm oluşum kapasitesinin azaldığı, bu pompa sistemlerinin bakteride biyofilm oluşumu aşamasında sentezlenen otoindükleyicilerle etkileşim içinde olabileceği öne sürülmektedir (28,39).

Alternatif Tedavi Yaklaşımları

A. baumannii enfeksiyonlarının görülme sıklığının artması, yüksek morbidite ve mortalite oranları, antimikrobiyal direnç profilleri göz önüne alındığında; enfeksiyonların kontrolünde ve tedavisinde kullanılacak antibiyotiğin doğru seçiminin, yeterli doz ve sürede ilaç kullanımının, kültür sonuçları ile antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının ne denli önemli olduğu anlaşılmaktadır. *A. baumannii*'nin direnç kazanma eğiliminin yüksek oluşu ve direncin hızla yayılımına kıyasla yeni antibiyotik keşfinin oldukça sınırlı olması; enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde antibiyotik dışı alternatif yaklaşımlarını daha da değerli kılmaktadır. Direnç sorunu ile mücadele için akılcı antibiyotik kullanım politikalarının yanı sıra kombinasyon terapileri, QS sinyal yolağını bozma, eflüks pompa inhibitörlerinin kullanımı, bakteriyofaj terapisi, doğal kaynaklı antimikrobiyaller, antibiyofilm ajanlar gibi çeşitli alanlarda araştırmalar dünya genelinde artarak sürmektedir.

Retrospektif bazı çalışmalarla çoklu ilaç direnci görülen *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde birden fazla antibiyotik grubuyla yapılan kombine tedavilerin daha başarılı sonuçlar verdiği ve ölüm oranlarında düşüşün sağlanabildiği gözlenmiştir. Ülkemizde yürütülen ve *A. baumannii* enfeksiyonlarında monoterapi sonuçlarının kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; 36 hastaya kolistin monoterapisi uygulanırken, 214 hastada kolistine ek olarak başka bir antibiyotik ajanla (102 hastada karbapenem, 69 hastada sulbaktam veya ampisilin+sulbaktam

ve 43 hastada diğer antibiyotikler) kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Hasta grupları incelendiğinde, mortalite oranının kombine tedavi alan grupta (%52,3), monoterapi grubuna göre(%72) anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca eradikasyon oranının kombinasyon grubunda (%79) daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (40). Kengkl K. ve arkadaşlarının; 2529 hastayı kapsayan toplam 29 makale üzerinden yaptığı meta-analiz çalışmasında, ÇİD ve AİD *A. baumannii* izolatlarına karşı kolistin+sulbaktam kombinasyonunun tedavi açısından, kolistin+tigesiklin ve kolistin monoterapisine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha üstün olduğu belirtilmiştir (41). Aynı araştırmacılar, tigesiklinin ÇİD ve AİD *A. baumannii* suşlarına bağlı bakteriyemi ile seyreden enfeksiyonlar için uygun olmadığını da rapor etmişlerdir (41).

Proteomik analiz çalışmalarıyla rifampisin dirençli *A. baumannii* kökenlerinde, QS sinyal molekülünün degradasyonunu sağlayan AHL laktonaz varlığında kökenlerin biyofilm oluşumunda azalma olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise QS sistemi üzerinde inhibitör etkili *MomL* enziminin varlığında, *A. baumannii*'nin farklı antibiyotiklere duyarlılık oranlarında artış gözlemlendiği rapor edilmiştir (13, 42).

Bitkisel, hayvansal veya mikrobiyal kaynaklardan elde edilen doğal ürünlerin mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkisi her zaman güncelliğini koruyan araştırma alanlarından. Mikroorganizmaların biyofilm yapısı üzerine bazı bakteriyel sekonder metabolitlerin etkisi araştırılmaktadır (43). İçme suyundan izole edilen bazı bakterilerin ürettiği metabolitlerin, *A. calcoaceticus*, *Burkholderia cepacia*, *Methylobacterium* sp, *Mycobacterium mucogenicum*, *Sphingomonas capsulata* ve *Staphylococcus* türlerinde biyofilme etkisi incelenmiş ve *A. calcoaceticus*, *Burkholderia cepacia*, *Methylobacterium* sp, *M. mucogenicum* biyofilmleri üzerine inhibe edici etkileri gözlenmiştir (44). Kateter gibi tıbbi cihazların 'nötral polimerik sülfobetain' veya 'metilselüloz' gibi anti-adezif

materyallerle kaplanmasına, biyofilm oluşumunun ve buna bağlı gelişen enfeksiyonların azaltılmasına, bakteriyel adezyonda kilit rol oynayan fimbriaları hedefleyen molekül tasarımına ilişkin çalışmalar sürdürülmektedir (45).

Günümüzde enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklerin yetersiz kalışı bakteriyofaj terapisinin kullanımı yeniden gündeme getirmiştir. Bakteriyofajlar kısaca bakteriyi enfekte eden virüsler olarak tanımlanabilir. *A. baumannii* türlerine karşı etkili bazı bakteriyofaj türleri belirlenmiş olup vB_{Ab-M-G7} ve Bφ-C62 litik bakteriyofajların, ÇİD *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (46,47). Bakteriyofaj tarafından kodlanan litik bir enzim olan ve bakteri hücre duvarını parçalayabilen 'Endolysin' enziminin antimikrobiyal ajan olarak potansiyeli olabileceği düşünülmektedir. Bu enzimin gram negatif bakterilerde daha etkili olmasını sağlamak amacıyla, bakterinin dış membranını destabilize eden peptitlerle kombine halde 'Artilyns' adı verilen spesifik yapılar tasarlamak üzere çalışmalar yapılmaktadır. Artilyns yapılarının özellikle ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öngörülmektedir (48). Ancak faj terapisinin klinikte yaygın olarak uygulanabilmesi için aydınlatılması gereken farklı sorunlar mevcut olup daha fazla araştırma sonucuna ihtiyaç duyulmaktadır.

Eflüks pompa inhibisyonunun da dirençle mücadelede oldukça etkili bir başka yol olabileceği ve bu sayede mevcut antibiyotiklerden tedavide fayda sağlanmaya devam edilebileceği düşünülmektedir. 1-(1-naftilmetil) piperazin (NMP) ve fenil-arjinin beta-naftilamid (PABN), özellikle gram negatif bakterilerde yaygın olan RND tipi dışa atım pompaları üzerinde inhibitör etkisi gözlenen moleküller olup antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanımlarına ilişkin araştırmalar sürdürülmektedir. Siyanid-3-klorofenilhidrazon (CCCP), kolistin duyarlı ve dirençli suşlarda MİK değerlerinde azalma sağladığı

belirlenmiş olan bir başka eflüks pompa inhibitörüdür (49).

SONUÇ

Son yıllarda, ESKAPE patojenler (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp.) olarak da anılan ve önemli nozokomiyal patojenler olarak kabul edilen mikroorganizma türlerinin neden olduğu enfeksiyonların görülme sıklığı artmakta kalmayıp çoklu antibiyotik direnci nedeniyle bu enfeksiyonlardan korunmada, tedavi ve eradikasyonda ciddi zorluklar yaşanmaktadır (9). 2018 yılında, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan, artan direnç oranları nedeniyle acilen 'yeni antibiyotik keşfi gerektiren dirençli bakteriler' listesinin ilk sırasında *A. baumannii* yer almaktadır (50). Farklı ülkelerde yürütülen çok sayıda araştırma sonucu; ÇİD *A. baumannii* izolatlarının artışı doğrulamakta ve bu izolatlarda biyofilm üretim kapasitesinin de hızla arttığını gözler önüne sermektedir (13). Bakterinin biyofilm yapısı içerisinde, mikroorganizmaların antibiyotiklere ve dezenfektanlara çok daha dirençli olabildikleri bilinmektedir. Antimikrobiyal direnç; sağlık giderlerinde ciddi artışla birlikte *A. baumannii* enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite oranlarının da hızla yükselmesine neden olan, endişe verici boyutlarda global bir tehdit halini almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde *Acinetobacter* enfeksiyonlarının yıllık sayısının yaklaşık 45000, Dünya'da ise yaklaşık bir milyon vaka olduğu tahmin edilmektedir. Asya ve bazı Latin Amerika ülkelerinde,

A. baumannii, nozokomiyal pnömoni ve bakteriyemiye neden olan ilk üç etkeninden birisidir (5).

A. baumannii gibi hastane enfeksiyonu etkenlerinin yayılımını kontrol altına almak için, enfeksiyon kontrol önlemleri ile akılcı antibiyotik kullanım politikaları eş zamanlı uygulanmalıdır. Hastane personelinin, başta hijyenik el yıkama olmak üzere enfeksiyon kontrolü konusunda eğitimi, dezenfektanların rotasyonlu kullanımı, enfekte hastaların mümkün olduğunca izole edilmesi ve gerektiğinde kısa süreli servis kapatma yoluna gidilmesi gibi önlemler kritik önem taşımaktadır. Antibiyotik kullanımında sadece kısıtlamaya gitmekten ibaret olmayan akılcı antibiyotik kullanımında, antibiyogram sonuçlarının doğru yorumlanması, enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu kuralı, antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri gibi daha geniş bir çerçeveden bakılmalıdır. Tüm bu önlemlerin klinik verilere yansımaları için belirli bir süre gerektiği akılda tutularak özenle uygulanmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Antimikrobiyal direnç sorunu nedeniyle enfeksiyonlar karşısında çaresiz kalmamak adına *A. baumannii*'nin virülans faktörleri ve antibiyotik direnç mekanizmalarını aydınlatmaya yönelik çalışmalar hız kesmeden sürdürülmelidir. Moleküler yöntemler başta olmak üzere farklı yöntemlerle virülans faktörlerinin inhibisyonuna yönelik araştırmaların, antibiyotik tedavisine alternatif olabilecek yeni uygulamaların, eflüks pompa inhibitörleri ve antibiyofilm ajanların geliştirilmesi için yapılacak araştırmaların dünya genelinde enfeksiyonların kontrolü ve toplum sağlığı açısından çok değerli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 2012;3(3):243-50. doi:10.4161/viru.19700.
2. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2008;21(3):538-82. doi:10.1128/CMR.00058-07.
3. Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol*, 1991;29(2):277-82. doi:10.1128/jcm.44.3.827-832.2006.
4. Doi Y, Murray GL, Peleg AY, Hospital A. HHS Public Access. *Semin Respir Crit Care Med*, 2016;36(1):85-98. doi:10.1055/s-0034-1398388.
5. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev*, 2017;30(1):409-47. doi:http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00058-16.
6. Erac B, Yilmaz FF, Hosgor LM, Ozturk I, Aydemir S. Investigation of the virulence factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyol Bul*, 2014;48(1):70-8.
7. Erdem B. Mikrobiyal sideroforlar ve biyoteknolojideki uygulama alanları. *Karadeniz Fen Bilim Derg*. 2013;3(8):77-88.
8. Kraemer SM. Iron oxide dissolution and solubility in the presence of siderophores. *Aquat Sci*, 2004;66(1):3-18. doi:10.1007/s00027-003-0690-5.
9. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017;7(March). doi:10.1007/BF00449040.
10. Asık G. *Acinetobacter baumannii* Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul*, 2011;45(2):371-80.
11. Fleming D, Rumbaugh KP. Approaches to Dispersing Medical Biofilms. *Microorganisms*. 2017;5(2):15. doi:10.3390/microorganisms5020015
12. Temel A, Erac B. Bacterial Biofilms: Detection Methods And Role In Antibiotic Resistance. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2018;48(1):1-13 doi:10.5222/TMCD.2018.001.
13. Eze EC, Chenia HY, Zowalaty ME El. *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect Drug Resist*, 2018;(11):2277-99. doi:10.2147/IDR.S169894.
14. Loehfelm TW, Luke NR, Campagnari AA. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. *J Bacteriol*, 2008;190(3):1036-44. doi:10.1128/JB.01416-07.
15. Bardbari AM, Arabestani MR, Karami M, Keramat F, Alikhani MY, Bagheri KP. Correlation between ability of biofilm formation with their responsible genes and MDR patterns in clinical and environmental *Acinetobacter baumannii* isolates. *Microb Pathog*, 2017;108:122-8. doi:10.1016/j.micpath.2017.04.039.
16. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*, 2010;300(6):371-9. doi:10.1016/j.ijmm.2010.04.005.
17. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol*, 1998;36(7):1938-41.
18. J. Towner K. The Genus *Acinetobacter*. In: *Prokaryotes*. Vol 4. ; 2006:746-58. doi:10.1007/0-387-30746-X_25.
19. Kireççi E, Kireççi M, Aksu M. Investigation of the Antibiotic Susceptibility of *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Clinical Samples. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2014;44(2):65-69. doi:10.5222/TMCD.2014.065.

20. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2010;35(3):219-26. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024.
21. Ece G, Erac B, Cetin HY, Ece C, Baysak A. antimicrobial susceptibility and clonal relation between *Acinetobacter baumannii* strains at a tertiary care center in Turkey. *Jundishapur J Microbiol*, 2015; 8(2): e15612.
22. Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: A global threat. *Curr Opin Crit Care*, 2016;22(5):491-9. doi:10.1097/MCC.0000000000000337.
23. Gozutok F, Mutlu Sariguzel F, Celik I, Berk E, Aydin B, Guzel D. Investigation of Antimicrobial Resistance Rates of *Acinetobacter baumannii* Strains from Nosocomial Infections. *Ankem Derg*, 2013;27(1):7-12. doi:10.5222/ankem.2013.007.
24. Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci*, 2018;25(3):586-96. doi:10.1016/j.sjbs.2016.02.009.
25. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents*, 2008;32(2):106-19. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.02.013.
26. Karah N, Sundsfjord A, Towner K, Samuelsen Ø. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*. *Drug Resist Updat*, 2012;15(4):237-47. doi:10.1016/j.drug.2012.06.001.
27. Ocak M, Ozer B, Inci M, Duran N. Antibiotic Resistance and Investigation of IMP-1, IMP-2, VIM-1 and VIM-2 Metallo- β -Lactamases in *Acinetobacter* Strains Isolated From Clinical Samples. *Klimik Dergisi*, 2015;28(1):23-7. doi:10.5152/kd.2015.05.
28. Chen H, Cao J, Zhou C, Liu H, Zhang X, Zhou T. Biofilm Formation Restrained by Subinhibitory Concentrations of Tigecyclin in *Acinetobacter baumannii* Is Associated with Downregulation of Efflux Pumps. *Chemotherapy*, 2017;62(2):128-33. doi:10.1159/000450537.
29. Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*, 2013;18(31).
30. Fernandez-Cuenca F, Martinez-Martinez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2003;51(3):565-74.
31. Krizova L, Poirel L, Nordmann P, Nemecek A. TEM-1 beta-lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68(12):2786-91. doi:10.1093/jac/dkt275.
32. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(7):3370-9. doi:10.1128/AAC.00079-11.
33. Arroyo LA, Herrera CM, Fernandez L, Hankins J V, Trent MS, Hancock REW. The pmrCAB operon mediates polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and clinical isolates through phosphoethanolamine modification of lipid A. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(8):3743-51. doi:10.1128/AAC.00256-11.
34. Geisinger E, Isberg RR. Interplay between antibiotic resistance and virulence during Disease promoted by multidrug-resistant bacteria. *J Infect Dis*, 2017;215(Suppl 1):S9-S17. doi:10.1093/infdis/jiw402.
35. Ciftci IH, Asik G. Antibiotic Resistance Mechanisms of *Acinetobacter baumannii*. *ANKEM Derg*, 2011;25(3):196-207. doi:10.5222/ankem.2011.196.
36. Vila J, Martí S, Sánchez-Céspedes J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 2007;59(6):1210-5. doi:10.1093/jac/dkl509.

37. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(3):947-3. doi:10.1128/AAC.01388-10.
38. Wieczorek 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(3):257-7. doi:10.2478/v10042-008-0056-x.
39. He X, Lu F, Yuan F, Jiang D, Zhao P, Zhu J et al. Biofilm formation caused by clinical *Acinetobacter baumannii* isolates is associated with overexpression of the AdeFGH efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(8):4817-25. doi:10.1128/AAC.00877-15.
40. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014;33(8):1311-22. doi:10.1007/s10096-014-2070-6.
41. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisantharak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2018;73(1):22-32. doi:10.1093/jac/dkx368.
42. Zhang Y, Brackman G, Coenye T. Pitfalls associated with evaluating enzymatic quorum quenching activity: the case of MomL and its effect on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* biofilms. *PeerJ*, 2017;5:e3251. doi:10.7717/peerj.3251.
43. Seo H, Kim J, Jung J, Jin HM, Jeon CO, Park W. Complexity of cell-cell interactions between *Pseudomonas* sp. AS1 and *Acinetobacter oleivorans* DR1: Metabolic commensalism, biofilm formation and quorum quenching. *Res Microbiol*, 2012;163(3):173-81. doi:10.1016/j.resmic.2011.12.003.
44. Bai X, Wu F, Zhou B, Zhi X. Biofilm bacterial communities and abundance in a full-scale drinking water distribution system in Shanghai. *J Water Health*, 2010;8(3):593-600. doi:10.2166/wh.2010.048.
45. Hauser AR, Meccas J, Moir DT. Beyond antibiotics: New therapeutic approaches for bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 2016;63(1):89-95. doi:10.1093/cid/ciw200.
46. Kusradze I, Karumidze N, Rigvava S, Dvalidze T, Katsitadze M, Amiranashvili I, et al. Characterization and Testing the Efficiency of *Acinetobacter baumannii* Phage vB-GEC_AbM-G7 as an Antibacterial Agent. *Front Microbiol*, 2016;7:1590. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01590>.
47. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim MA, Lee CR et al. Structural Basis for Carbapenem-Hydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. *Int J Mol Sci*, 2015;16(5):9654-92. doi:10.3390/ijms16059654.
48. Rodríguez-Rubio L, Chang WL, Gutiérrez D, Lavigne R, Martínez B, Rodríguez A et al. 'Artilylation' of endolysin λ Sa2lys strongly improves its enzymatic and antibacterial activity against streptococci. *Sci Rep*, 2016;6(June):1-11. doi:10.1038/srep35382.
49. Park YK, Ko KS. Effect of carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP) on killing *Acinetobacter baumannii* by colistin. *J Microbiol*, 2015;53(1):53-9. doi:10.1007/s12275-015-4498-5.
50. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Available at: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb_ET_NM_WHO.pdf. Accessed October 10, 2018.