

ACINETOBACTER BAUMANNII'NİN ANTİBİYOTİK DİRENÇ MEKANİZMALARI

İhsan Hakkı ÇİFTÇİ¹, Gülşah AŞIK²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAKARYA

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

ÖZET

Acinetobacter baumannii cins içerisinde infeksiyonlarla en sık ilişkili insan patojenidir. Bu fırsatçı patojen özellikle düşük hastalarda oldukça ciddi infeksiyonlara neden olup yeni antibiyotiklere hızla direnç geliştirme yeteneğine sahiptir. Yakın geçmişte karbapenemler *A.baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir. Ancak son zamanlarda pek çok klinik *A.baumannii* izolatı karbapenemler de dahil tüm konvansiyonel antibiyotiklere direnç kazanmıştır. *Acinetobacter*'deki ilaç direncini açıklayan en önemli güncel bulgular duyarlı ve dirençli suşların karşılaştırıldığı genomik analizler ile elde edilmiştir. Genom dizilerinin bir araya getirilmesi sonucunda dirençli ve duyarlı türlerin genom boyutları sırasıyla 3.9 Mb ve 3.2 Mb olarak saptanmıştır. Dirençli suşlarda antimikrobiyal ajanlara dirençle ilişkili olduğu düşünülen 52 gen tanımlanmıştır. Dirençli suşlarda dikkat çekici şekilde bu 52 direnç geninin 45'i direnç adası olarak adlandırılan bir bölgede toplanmıştır. Bu ada da şimdiye kadar bir bakteride tanımlanan en büyük direnç adasıdır. Direnç adasına ek olarak, dirençli suşlarda antimikrobiyal ajanlara dirençle ilişkili efluks pompaları da tanımlanmıştır. Bu derleme *A.baumannii*'nin direnç mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi tazeleyebilir; ancak onun devrimi gelecekte de devam edecektir.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnç mekanizmaları

SUMMARY

Antibiotic Resistance Mechanisms of *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii is the most relevant human pathogen within the genus. This opportunistic human pathogen causes a wide variety of serious infections mostly in compromised patients and it has the ability to develop resistance to new antibiotics extremely rapidly. Carbapenems have been the choice of treatment for *A.baumannii* infections until recent years. But many clinical isolates of *A.baumannii* are now resistant to all conventional antimicrobial agents, including carbapenems. Some of the most important recent advances in understanding of resistance in *Acinetobacter* have come from recent comparison of genomic analysis of resistant strains with susceptible ones. Assembly of the whole genome sequences has estimated genome size of 3.9 and 3.2 Mb for strains resistant and susceptible, respectively. Resistant isolates were found to encode 52 genes predicted to be associated with resistance to antimicrobial agents. Remarkably, 45 of the 52 resistance genes were clustered in a resistance island which is the largest resistance island identified in any bacterial species to date. In addition to the resistance island, efflux pumps associated with resistance to antimicrobial agents in resistant strains were identified. This review may be refresh our knowledge about resistance mechanisms of *A.baumannii* but its revolution will continue in the future.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance mechanisms

GİRİŞ

Acinetobacter ailesinin üyeleri ilk olarak 1911'de tanımlanmış, 1970'lerin başlarında da nozokomiyal patojenler arasındaki yerini almış-

tır. İlk in-vitro çalışmalarda pek çok klinik izolat ampisilin, gentamisin, kloramfenikol ve nalidiksik asit gibi sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara duyarlı bulunmuş, ancak zaman içerisinde *Acinetobacter baumannii* kompleksine ait klinik

İletişim adresi: İhsan Hakkı Çiftçi, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAKARYA

Tel: (0505) 274 70 77

e-posta: ihciftci@hotmail.com

Alındığı tarih: 05.05.2011, yayına kabul: 21.07.2011

izolatların direnç oranlarında artış gözlenmiştir. Günümüzde izolatların büyük bir kısmı aminopenisilinler, üreidopenisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler, çoğu aminoglikozidler, kinolonlar, kloramfenikol ve tetrasiklinler gibi sık kullanılan antibakteriyel ajanlara dirençlidir. Son yıllarda *Acinetobacter* türlerinde ortaya çıkan çoklu ilaç direnci (ÇİD) *Acinetobacter* infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin (imipenem, meropenem) yoğun kullanımına neden olmuştur. Ancak, günümüzde *Acinetobacter* klinik izolatlarında yüksek oranda karbapenem direnci tüm dünyadan bildirilmekte, bazı izolatlar da tüm geleneksel antibiyotik ajanlara dirençli bulunmaktadır⁽²⁰⁾. Bazı çalışmalarda karbapenem dirençli izolatların neden olduğu infeksiyonların tedavisi için kolistinin faydalı olabileceği ifade edilmiştir⁽¹⁸⁾. Ek olarak *Acinetobacter* türlerine karşı aktiviteye sahip sulbaktam ile ampisilin veya polimiksin B, imipenem ve rifampisin gibi değişik antibiyotik kombinasyonlarının başarılı kullanımını bildirilmiştir^(31,70). Benzer şekilde tigesiklinin karbapenem dirençli izolatlara karşı aktivite gösterdiği de ifade edilmiştir⁽⁶⁾.

Ancak son zamanlarda *A.baumannii* suşlarında kolistin ve polimiksin B direnci de bildirilmeye başlamıştır⁽²⁸⁾. Bu gözlemler bakterinin direnç mekanizmalarının anlaşılmasının önemini açıkça ortaya koymuştur. Bu derlemede *A.baumannii*'nin antibiyotik direncinin moleküler mekanizmaları için mevcut durum ortaya konmaya çalışılacaktır.

Beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin mekanizması

Acinetobacter türlerinde karbapenemleri de içeren beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin temel mekanizması ya kromozom ya da plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretiminin sonucudur. Beta-laktamazlara ilave olarak porin değişimi ve penisilin bağlayıcı proteinlerin (PBP) modifikasyonu sonucu da direnç oluşabilir. Beta-laktamazlar doğal ve kazanılmış olarak ikiye ayrılabilir.

Doğal beta-laktamazlar

Bu enzimler türün temel özelliği olup, cins

ya da türün tüm suşlarında bulunup dikey yolla aktarılabilirler. *A.baumannii* kompleksine ait doğal beta-laktamazlar izolatların neredeyse tamamında tanımlanmış olan OXA-51 benzeri beta-laktamazlar ve ampC-tipi sefaloporinazlardır.

OXA-51 benzeri beta-laktamazlar

A.baumannii türleri tarafından üretilen ve doğal beta-laktamaz olan bu enzim kümesi sınıf D oksasilinazlardan biridir. Bu doğal grup, bilinen diğer oksasilinazlardan farklı olarak % 63'e varan amino asit homolojisi gösteren bir enzim kümesi oluşturur. OXA-51 geni dizi analizleri diğer major OXA enzim kümeleri ile karşılaştırıldığında sınıf D motiflerden bariz farklılıklar gösterir. Çeşitli coğrafik bölgelerde şu ana kadar en az 18 OXA-51 varyantı saptanmıştır^(7,60,62). Bu varyantlar 1-15 amino asit modifikasyonu ile birbirinden ayrılır. Ancak bu enzimlerin tümü zayıf karbapenemaz aktivite gösterir ve ampisilinden daha zayıf substrat olan sefaloridin hariç sefalosporinlerin hiçbirisi bu enzimlerle hidrolize olmaz. Bu genler ve ilişkili enzimlerin ekspresyon seviyesinin düşük olduğu görülmektedir. *A.baumannii* OXA-51 enzim kümesi üyelerinden sadece OXA-69 karbapenemler dahil tüm beta-laktamlara dirençte etkin rol oynamaktadır. Ek olarak *A.baumannii* OXA-51 benzeri enzim analizleri, tüm izolatlarda *bla*_{OXA-51} benzeri gen bulunmasına rağmen sadece *ISAbal1* ile komşu olan *bla*_{OXA-51} benzeri genleri taşıyan suşların karbapenem dirençli olduğunu göstermiştir⁽⁶⁰⁾. Bu nedenle *ISAbal1 bla*_{OXA-51} için düzenleyici gibi görünmektedir.

OXA-51 benzeri enzim kümesinin genomik kaynağı halen bilinmemektedir. Muhtemelen antibiyotik üreten toprak mikroorganizmalarına karşı direnç mekanizması olarak veya bilinmeyen organizmalardan kaynaklanıp kromozoma integre olmuştur. Kaynağı ne olursa olsun OXA-51 enzim kümesi üyeleri *A.baumannii*'nin hemen hemen tüm izolatlarında doğal yapı olmasına rağmen diğer *Acinetobacter* türlerinde bulunmaz⁽³⁷⁾. Bu enzimlerin sıklıkla diğer kümelere ait kazanılmış OXA-tipi enzimlerle kombine olarak bulunduğu ve belirli şartlar altında karbapenem direncinde en azından sinerjik rolü olabileceği öne sürülmüştür⁽⁶⁸⁾.

AmpC-tipi sefalosporinazlar

A.baumannii kompleksine ait tüm türlerde sefalosporinaz enziminin var olduğu görülmektedir. Farklı bakteri türleri arasında bu enzimin özelliklerinde bazı varyasyonlar gözlenmektedir. Ancak *Acinetobacter ampC* geninin ortak soydan kaynaklandığı ve diğer bakteri soylarında bulunan *ampC* genlerine nazaran birbirleriyle daha yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak *Acinetobacter ampC* beta-laktamazların amino asit dizilimlerinin benzerliği nedeniyle bu enzimlerin tek bir enzim ailesinden geldiği varsayılabilir. Filogenetik analizlerle desteklenen bu durum *Acinetobacter* kaynaklı sefalosporinazlar olarak adlandırılmıştır⁽⁵⁰⁾.

Enzim, birinci kuşak sefalosporinleri, üreidopenisilinleri ve aminopenisilinleri oldukça etkin hidrolize eder. Bazal düzeyde eksprese edildiklerinde geniş spektrumlu sefalosporinlerin etkilerini azaltmaz. Ancak *bla_{ampC}* geninin üst kısmına insersiyon sekans (IS) eklenmesi yüksek düzeylerde beta-laktamaz üretimini tetikler. Enzim düzeyindeki artış sefotaksim ve seftazidim gibi geniş spektrumlu bileşiklere yüksek düzeyde dirence neden olur⁽⁵⁰⁾.

ISAb1, IS terminolojisine göre 1180 baz uzunluğunda olup IS4 ailesine ait terminal 16 baz serisinin ters tekrarlarını taşır. Yerleşiminin *ampC* geninin başlangıç kodonuna 9 baz uzaklıkta olduğu gösterilmiştir. *ISAb1* düşük düzeylerde *ampC* ekspresyonunu düzenleyen asıl destekleyici dizi ile yer değiştirir ve yeni destek dizisi oluşur. Eklenme olayı aynı zamanda *ampC* geninin ribozoma bağlanma bölgeleri nükleotid değişimi ile de sonuçlanır. Ancak ribozoma bağlanma bölgelerindeki nükleotid değişiminin *ampC* geni ekspresyonunu değiştirmediği, yüksek düzeyde ekspresyonun yalnızca *ISAb1* varlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. *ISAb1* *Acinetobacter* türlerinde birkaç kopya olarak bulunduğu halde, *Enterobacter* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi diğer organizmalarda şu ana kadar gösterilememiştir^(24,34,51).

Kazanılmış beta-laktamazlar

Geniş-spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)

Acinetobacter türlerindeki plazmid aracılı kazanılmış beta-laktamazlar ilk önce TEM, taki-

ben de SHV enzimlerinin gösterilmesiyle gündeme gelmiştir. Ampisilin, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinlere direnç bu enzimlerin varlığına atfedilmiş, ancak bunların geniş spektrumlu sefalosporinler ve karbapenemlere karşı aktif olmadığı vurgulanmıştır⁽⁴⁾.

GSBL'leri *Acinetobacter*'lerde saptamak her zaman kolay değildir. Bu enzimleri saptamak için özel çaba sarf edilirse gösterilebilir. Bu yüzden yapılan ilk çalışmalarda Türkiye'den PER-1, Fransa'dan VEB-1, Çin'den SHV-12 ve Japonya'dan CTX-M tipi enzimler bildirilmiştir^(26,39,40,63).

Diğer bakterilerde bu genler çoğunlukla plazmidlerle ilişkili olarak kazanılmakla birlikte *Acinetobacter* türlerinin bu enzimleri tam olarak hangi mekanizmayla kazandığı henüz ortaya konamamıştır. Fransa'dan izole edilen *A.baumannii* suşlarında *bla_{VEB-1}* geninin *P.aeruginosa* izolatlarındaki sınıf 1 integron yapısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. Benzer şekilde PER-1 geninin, kromozomal olarak lokalize bir transpozon parçası olduğu, *P.aeruginosa* izolatlarında bulunan *ISPa12* ve *ISPa13* ile sınırlı olup, IS4 ile amino asit düzeyinde % 63 benzerliğe sahip olduğu tanımlanmıştır⁽⁴³⁾. Bu yüzden söz konusu genlerin kromozomal lokasyonunun, transfer ve plazmid kaybını takiben transpozisyon olayından kaynaklandığı hipotezi ileri sürülmüştür. Ancak halen bu genler kromozoma entegre ve transfer edilemeyen bölgeler olarak bilinmektedir.

Metallo-beta-laktamazlar (MBL)

Halen tanınmış altı grup kazanılmış MBL vardır (IMP, VIM, SIM, SPM, GIM ve GSO). Bunlardan IMP, VIM, SIM ve GSO *Acinetobacter* türlerinin klinik izolatlarında bildirilmiştir (Tablo). IMP grubunda 7 filogrup içinde kümelenen en az 19 varyant bilinmektedir. Günümüzde *A.baumannii*'de bunlardan üç farklı filogruba ait altı IMP varyantı (IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-8 ve IMP-11) saptanmıştır^(46,67). Avrupa'da, özellikle Akdeniz çevresi ülkelerde bu enzimleri kodlayan genleri taşıyan *Acinetobacter* izolatları için sınırlı bildirim söz konusu iken bazı Asya ülkeleri bu genleri taşıyan izolatlar için endemik gibi görünmektedir.

Tablo. *A.baumannii*'nin sahip olduğu antibiyotik direnç mekanizmaları^(3,21,33,48,57,71).

Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen	Antibiyotik/Direnç mekanizması	Grup/Gen
Beta-laktamlar için		Aminoglikozidler için	
Beta-laktamaz		Enzimatik yıkım	
Doğal		Asetiltransferaz	AAC-2, -3,-6 SAT-2
Sınıf A/sık görülen	<i>ampC</i> (ADC1-7) VEB-1,-2 PER-1,-2 TEM-92,-116 SHV-5,-12 CTX-M-2-3	Nükleotidiltransferaz Fosfotransferaz	ANT-2,-3 APH(3')-I, -II,-III,-IV APH(3'')-I adeABC adeM
Sınıf A/nadir görülen	SCO-1	Efluks pompası	16s rDNA metiltransferaz
Karbapenemaz			armA
Sınıf D oksasilinaz	OXA-51 benzeri OXA-23 OXA-24 OXA-27 OXA-37 OXA-40 OXA-58 benzeri	Kinolonlar için	
Metallo-beta-laktamaz	VIM IMP SIM	DNA giraz/topoizomerez Efluks pompası	gyrA/parC adeABC adeM abeS
Sınıf A karbapenemaz	GES-11 carO HMP-AB 33-36 kDa protein 43 kDa protein	Kloramfenikol için	
Dış membran proteinleri		Efluks pompası	adeABC adeIJK cmlA craA abeS
Efluks pompası	adeABC PBP2 değişimi	Trimetoprim/sulfametoksazol için	
		Efluks pompası	adeABC adeIJK sul-I,-II folA
Tetrasiklinler için		Makrolitler için	
	tetA, tetB	Efluks pompası	adeM
Efluks pompası	adeABC	Glisilsiklin için	
Ribozomal hedef değişimi	tetM	Efluks pompası	adeABC
		Polimiksin için	pmrAB
		Rifampisin için	arr-2

Şu ana kadar *A.baumannii*'de VIM enzimleri oldukça nadir olarak saptanmıştır. Sadece Güney Kore'den VIM-2, Yunanistan'dan da VIM-1 bildirimleri yapılmıştır^(58,69). SIM'de VIM gibi nadir olup sadece Kore'deki *A.baumannii* klinik izolatlarında bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

Acinetobacter izolatlarında IMP ve VIM varyantları karbapenem (>32 mg/L) ve diğer beta-laktam antibiyotiklere (aztreonam hariç) karşı güçlü hidrolitik etkinliğe sahip olup yüksek düzeyde dirence neden olurlar. SIM-1 üreten izolatlar ilginç olarak karbapenemler için (8-16 mg/L) düşük düzey MİK değerine sahiptirler. Beta-laktamlar arasında sadece sefepim ve sefpirom ve daha az miktarda piperasilin-tazobaktam MBL üreten suşlara karşı aktiviteye sahiptir.

A.baumannii'deki MBL-kodlayan genlerin DNA sekans analizleri *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}* ve *bla_{SIM}* genlerinin sınıf 1 integron yapılarının korunmuş bölgeler arasına eklenmiş gen kasetleri olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. MBL-kodlayan gen kasetlerinin genellikle diğer antibiyotik direnç kasetleriyle, özellikle aminoglikozidleri modifiye eden enzimleri kodlayanlarla ilişkili olduğu da düşünülebilir.

Oksasilinazlar

Sınıf D oksasilinazlar oksasilinleri hidrolize eden ve sık rastlanmayan beta-laktamazlar olup karbapenem hidrolize eden oksasilinazlar (KHO) olarak adlandırılır. Günümüzde 120'den fazla D grubu beta-laktamaz tanımlanmış olup bunlardan 45 kadarı KHO aktivitesi gösterir-

ler⁽⁶⁶⁾. *A.baumannii* türleri zayıf karbapenemaz aktivitesi gösteren OXA-51 benzeri enzim kümesine ait doğal sınıf D oksasilliaz üretir. Buna ek olarak, karbapenemlere karşı aktivite gösteren üç kazanılmış sınıf D oksasilliaz kümesi de tanımlanmış, MBL sınıfı ile karşılaştırıldığında bu enzimlerin karbapenemlere karşı hidrolitik etkinliğinin oldukça düşük olduğu vurgulanmıştır⁽⁶⁸⁾.

Acinetobacter'de kazanılmış KHO ilk olarak 1985'te Edinburg Üniversitesinde izole edilen suşta gösterilmiştir. Enzimin genetik ve biyokimyasal incelenmesini takiben OXA-23 olarak adlandırılmıştır⁽⁴²⁾. OXA-23, *A.baumannii*'de doğal olarak bulunan OXA-51 benzeri enzimlerle % 56 amino asit benzerliğine sahip olup, KHO'ların ilk temsilcisidir⁽⁷⁾. Daha sonra Singapur'dan OXA-27 bildirilmiştir⁽¹⁾. OXA-27'nin OXA-23'ten sırasıyla, DBL95 ve 247 pozisyonlarında Thr/Ala ve Asn/Lys yer değişimi ile ayrıldığı gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾.

Çalışmalarda IS4 ailesine ait *ISAbal1*'in her zaman *bla*_{OXA-23} genine yakın bir bölgede yer aldığı gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Bu durum *ISAbal1*'in düzenleyici rol oynadığını ve *bla*_{OXA-23}'ün ekspresyonunda ve muhtemelen kazanılmasında kilit rol aldığını düşündürmüştür. Benzer şekilde IS982 ailesine ait *ISAbal4*'ün de *ISAbal1* gibi *bla*_{OXA-23}'e yakın bir bölgede yer aldığı bildirilmiş, rolü hakkında bilgi verilmezken önemi vurgulanmıştır⁽⁴⁶⁾.

Kazanılmış ikinci küme KHO'lar OXA-24, OXA-25, OXA-26 ve OXA-40'ı içerir. Bu enzimler OXA-23 ile % 60 ve OXA-51 enzimleri ile % 62 oranında amino asit benzerliği göstermiştir⁽⁴⁶⁾. Bu kümedeki enzimlerin pek çoğu birbirinin yakın varyantı gibi görünmektedir. OXA-26 ilk başta Belçika'daki bir izolatta gösterilmiştir⁽¹⁾. OXA-40'ın İspanya ve Portekiz'deki *A.baumannii* izolatlarında yaygın olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Kazanılmış KHO üçüncü potansiyel kümesi ilk olarak Fransa'da saptanan OXA-58'dir⁽⁴⁴⁾. OXA-58, OXA-51 doğal enzim kümesi ile % 59 benzerliğine sahiptir⁽⁴⁶⁾. OXA-58 tipi enzimler tüm dünyada farklı coğrafi bölgelerde saptanmıştır^(12,35,46). OXA-58'in *A.baumannii*'de eksprese olduğunda karbapenemlere duyarlılığı azaltıp, aşırı ekspresyon durumunda da yüksek karba-

penem direncine yol açtığı bildirilmiştir⁽²³⁾.

KHO'ların orijini veya muhtemel kazanım mekanizmaları ile ilgili çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Bazı türlerde OXA-23 ve OXA-58'i kodlayan genlerin plazmid tarafından da kodlandığı, poliklonal olarak yayıldığı gösterilmiştir^(36,44). Ancak bugüne kadar *Acinetobacter*'de tanımlanan KHO'ların kromozomal olarak kodlandığı gözlenmiştir. Pek çok suştan elde edilen OXA-40 sekans analizlerinde gen bölgesinin hareketliliği ya da aktarımı ile ilgili delil bulunmamıştır. OXA-58 her zaman olmasa da genellikle ekspresyonunda rol oynayan IS elementlerinden çevrelenmiştir⁽⁴⁴⁾. Söz konusu IS elementlerinin OXA-58 geninin kazanılmasında etkili olduğu düşünülmemiştir. Ancak Fransa'da izole edilen bir suşun OXA-58 geni analizinde 27-bp uzunluğunda tekrarlayan bir DNA fragmanına sahip olduğu gösterilmiş ve bu fragmanın rekombinasyon sürecinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Dış membran proteinlerindeki (OMP) değişiklikler

Acinetobacter türlerinde karbapenem direnci ile ilişkili ilk bildirimler permeabilite bozukluğunun porin proteinlerindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu bildirirse de konunun detayları son yıllarda elde edilen moleküler bilgiler aracılığı ile sağlanmıştır⁽¹¹⁾.

A.baumannii'de karbapenem direnci ile ilişkili 33-36 kDa'lık OMP 2005 yılında klonlanmış ve dizi analizi yapılmıştır. Bu veri ile OMP'nin amino asit dizisinin ve içeriğinin diğer Gram negatif bakterilerdeki ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak da diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi, *A.baumannii*'de OMP'nin yüksek glisin içeriği, sistein rezidüleri taşımaması, negatif yüklü olması, ılımlı hidrofobik rezidülerinin yokluğu, 33-36 kDa'lık OMP fonksiyonel protein analizleri ile gösterilen transmembran, membran ve hücre yüzey proteinlerinin benzerliği sayılabilir⁽¹⁴⁾.

Konuyla ilgili çalışmalar, saptanabilir karbapenemaz aktivitesi göstermeyen *Acinetobacter* klinik izolatlarında 20-kDa'luk OMP kaybının imipenem direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽³²⁾. İmipenem ve meropenem direnci CarO adı verilen ısıyla değişebilen 25-29 kDa'luk

OMP kaybı ile de ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Karbapenem direncinin CarO proteinine eklenen rekombinant genler aracılığı ile bozulması sonrası olduğu gözlenmiş ve CarO'nun *A.baumannii* içerisine karbapenem akışı ile ilgili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. İlgi çeken diğer bir gerçek de şu ana kadar elde edilen verilerin incelenmesi ile CarO homologlarının sadece *Acinetobacter*, *Moraxella* ve *Psychrobacter* cinslerinde bulunduğu saptanmıştır⁽³⁸⁾.

Son olarak *A.baumannii*'nin aynı zamanda *P.aeruginosa*'daki karbapenem direnci ile ilişkili olduğu bilinen 43-kDa'luk D2 porin homologuna (OprD) sahip olduğu gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Penisilin-bağlayıcı proteinler (PBP)

Çalışmalarda penisilin bağlayıcı proteinlerdeki değişikliğin *A.baumannii*'de de beta-laktam direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Karbapenem direncinin araştırıldığı çalışmalarda; dirençli mutant *A.baumannii* suşlarının 24-kDa'luk PBP'yi aşırı ürettiği, aynı zamanda duyarlı suşlar ile karşılaştırıldığında bakterinin sahip olduğu diğer altı PBP'nin dirençli mutant suşlarca daha düşük düzeylerde eksprese edildiği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. İmipenem dirençli ve duyarlı *A.baumannii* izolatlarına ait PBP'lerin sulbaktam, klavulanik asit ve tazobaktam ilişkisinin araştırıldığı çalışmada; beta-laktamaz inhibitörlerinin tümünün imipenem duyarlı izolatların PBP'lerine bağlandığı gösterilmiştir⁽⁶¹⁾. Bu gözlem *A.baumannii*'ye karşı beta-laktamaz inhibitörlerinin in-vitro doğal antimikrobiyal özelliklerinin açıklanmasında yardımcı olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Ancak halen klinik kullanım için formüle edilmiş ve in-vivo etkinlik gösteren mevcut formülasyon sadece sulbaktam gibi görünmektedir.

Aminoglikozidlere direncin mekanizması

Acinetobacter türlerinde diğer pek çok patojen grubuna göre aminoglikozid direnci daha fazladır⁽⁶⁾. *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnci çoğunlukla aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretiminden kaynaklanır. *Acinetobacter* türlerinde asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz olarak tanımlanan aminoglikozid modifiye edici enzimlerin tümünün varlığı gösterilmiştir. Ayrıca *Acinetobacter*

haemolyticus ve ilişkili genomik grupların doğal N-asetil-transferazların sentezi nedeniyle doğal olarak aminoglikozidlere dirençli olduğu vurgulanmıştır. Aminoglikozid direncinin diğer mekanizmalarının, hedef ribozomal protein değişiklikleri ve aminoglikozidlerin hücre içine taşınımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^(21,53).

Aminoglikozid direnç genleri *Acinetobacter* türlerinde bulunan sınıf 1 integron yapısının bir parçası olan gen kasetleridir. *Acinetobacter* türlerinde aminoglikozid direnç genlerinin yayılımının plazmidlerin ve transpozonların transferini de içeren çeşitli genetik mekanizmalarla gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca dirençten sorumlu genlerin ve aminoglikozid modifiye edici enzimlerin aynı zamanda diğer Gram negatif bakteri cinslerinde de bulunduğu, bu genlerin ve enzimlerin spesifik olmadığı vurgulanmıştır^(41,52).

Kinolonlara direnç mekanizması

1990'a kadar kinolonlar *Acinetobacter* türlerine karşı oldukça iyi aktivite göstermişler ancak daha sonra klinik izolatlar bu antibiyotiklere hızla direnç geliştirmişlerdir. Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi, enzimleri kodlayan ve kromozoma lokalize genleri kodlayan alanda meydana gelen mutasyonunun neden olduğu direnç; sıklıkla DNA giraz (topoizomera II) veya topoizomera IV'ün yapısal değişikliğini içerir. DNA giraz sırasıyla *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanan iki A subüniti ve iki B subünitinden oluşur. Benzer şekilde topoizomera IV de sırasıyla *parC* ve *parE* genleri tarafından kodlanan iki subünitten oluşur. *A.baumannii*'de en sık karşılaşılan kinolon direnci mutasyon tipi *gyrA*'nın 83. kodonunda Ser yerine Leu değişimidir ve siprofloksasinin MİK değerinin >4 mg/L olmasına neden olur. Siprofloksasine yüksek direnç (MİK >64 mg/L) genellikle *gyrA* ve *parC* genlerinde çiftli mutasyon gerektirir. *parC*'deki en sık mutasyon da *parC*'nin 80. kodonunda Ser yerine Leu değişimidir. İzolatlar arasında dirençteki minor değişimler ilaç permeabilitesinde ve/veya efluks pompasını etkileyen değişikliklerin sonucu da olabilir^(30,33,64,65).

Klinik izolatlarda *gyrA* geninin Ser-83 kodonundaki tek mutasyon ile siprofloksasin için MİK değeri 32 mg/L'ye kadar çıkarken

moksifloksasin için MİK değerinin 1 mg/L düzeyinde kaldığı, tümü moksifloksasin dirençli (MİK >2 mg/L) klinik izolatların *parC* geninde 80. kodonunda ikinci bir mutasyon olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾.

Tetrasiklin ve diğer antibiyotiklere direncin mekanizması

Tetrasiklin dirençli bakteriler genellikle efluks pompası veya ribozomal koruma sistemi olarak adlandırılan iki farklı direnç mekanizmasından birini eksprese eder. Gram negatif bakterilerde tetrasiklin direnci için *tetA*'dan *tetE*'ye kadar farklı genler tanımlanmıştır⁽²⁷⁾. Bu genlerin genellikle plazmid veya transpozonla ilişkili olduğu ifade edilmiş olup *Acinetobacter* türleri için de bu genel kuralın geçerliliği söz konusudur. Zira *A.baumannii* klinik izolatlarında *tetA* geni taşıyan Tn-1721 benzeri transpozon gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Diğer Gram negatif bakterilerde olduğu gibi, *A.baumannii* klinik izolatlarında en sık rastlanan tetrasiklin direnç genleri *tetA* ve *tetB*'dir. Ek olarak bu genler genellikle non-spesifik efluks pompası geni *adeB* ile kombine olarak bulunurlar⁽²⁷⁾. *A.baumannii* dışında kalan ve çevresel örneklerden izole edilen *Acinetobacter* türlerinde durum farklı gibi görünmektedir. Bu türlerde henüz tam olarak açıklanamayan tetrasiklin direnç belirteçleri olduğu bildirilmiştir⁽²⁾.

Glisilsiklin grubu yeni bir ajan olan tigesiklin geniş spektrumlu ve ribozomlar üzerine tetrasiklinlerle aynı bağlanma bölgesine sahip olmasına rağmen tetrasiklinler için sözü edilen direnç mekanizmalarından etkilenmemektedir. Ancak son dönem yayınlarda tigesiklin için de % 10 düzeylerine varan direnç bildirilmeye başlamıştır. Söz konusu direncin kaynağı hakkında henüz bir bilgi bulunmamaktadır.

Rifampisin bazen *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu çoklu ilaç dirençli infeksiyonlarda tedavi kombinasyonunun bir üyesi olarak kullanılır. *Acinetobacter* türlerinde yüksek düzeyde rifampisin direnci, diğer Gram negatif bakterilerde görülenlerle benzer, kromozomal olarak ribozomal polimeraz subünitinde lokalize *rpoB* geninde spontan mutasyon nedeniyle oluşur. Ancak *Acinetobacter* izolatlarında integron yerleşimli gen kasetinde (rifampisin ADP-

riboziltransferaz enzimini kodlayan) *arr-2* geninin varlığı da tanımlanmıştır⁽²⁵⁾. *arr-2* gen kaseti rifampisin direncinin major etkileyicisi gibi görünmekte, *arr-2* pozitif izolatlarda rifampisin için yüksek MİK değeri ve disk difüzyonla azalmış inhibisyon zonu (<14 mm) saptanırken *arr-2* negatif izolatlarda durumun tam tersine olduğu gözlenmektedir⁽⁵⁶⁾.

Acinetobacter türleri düşük düzeylerde trimetoprim direnci gösterirler. Ancak yüksek düzeylerde direnç dihidrofolat redüktaz kodlayan genin kazanılması ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, kromozom üzerinde oldukça aktif entegrasyon sistemi sağlayan Tn-7 alakalı transpozon veya integron yapısı ile ilişkili *dhfrIa* geni varlığı yönünde kuşku uyandırmıştır⁽⁵⁷⁾. Benzer şekilde *Acinetobacter* türlerinde kloramfenikol direnç genleri, özellikle konakçı kromozomuna entegre olmuş Tn21 ailesine ait transpozonlarla ilişkilidir. *Acinetobacter* türlerinde bulunan, çoğunluğu stabil olmayan bakteriyel plazmidler hastane ortamında yüksek antibiyotik baskısı altında plazmid bulunmayan *Acinetobacter* türleri tarafından kazanılabilir ve direnç gen kasetlerinden *Acinetobacter* genomuna aktarım söz konusu olabilir^(9,16).

Çoklu ilaç efluks sistemleri

Acinetobacter türlerinde bulunan özel antibiyotik ajanlar için spesifik efluks pompalarına ek olarak Gram negatif bakterilerde kromozomal olarak kodlanan çoklu ilaç efluks sistemi tanımlanmıştır. Antimikrobiyal ajanların etkilerinin azaltılmasına ya da etkisizleştirilmesine neden olan temel efluks sistemleri; major kolaylaştırıcı süper ailesi, direnç-nodülasyon-bölünme ailesi, ATP-bağlayıcı kaset ailesi, küçük çoklu ilaç direnç ailesi ve çoklu ilaç ve toksik madde ekstrüzyon ailesi şeklinde ifade edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Klinik direnç söz konusu olduğunda bu temel efluks sistemleri arasında direnç nodülasyon bölünme ailesi öne çıkmaktadır. *A.baumannii*'de direnç nodülasyon bölünme ailesine ait *adeABC* efluks sistemi tanımlanmış ve aminoglikozidlere dirençteki rolü ve kloramfenikol, florokinolonlar, trimetoprim ve sefotaksime azalmış duyarlılıkla ilişkisi açıkça ortaya konmuştur⁽³³⁾. Ayrıca *adeA*, *adeB* ve *adeC* genlerinin sıklıkla bulunduğu; *adeS* ve *adeR* genleri ile de birliktelik

gösterdikleri ifade edilmiştir^(48,57).

Acinetobacter izolatlarında direnç nodülasyon bölünme ailesine ait efluks sistemi olan *adeDE* de saptanmıştır. *adeE* genindeki aktivasyonun amikasin, seftazidim, kloramfenikol, siprofloksasin, eritromisin, etidium bromür, mero-penem, rifampisin ve tetrasikline azalmış duyarlılık ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir⁽⁸⁾.

Acinetobacter izolatlarında *adeXYZ* olarak adlandırılan ikincil aktif efluks sistemi de saptanmıştır. Ancak, bu yeni sistemin antibiyotik direncindeki potansiyel rolü tam olarak ortaya konamamıştır. Bu da söz konusu sistemin diğer özel hücre fonksiyonlarında rolü olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. *adeXYZ* homologu bir gen kümesi *Acinetobacter baylyi* ADP1'de de saptanmış ancak *A.baumannii* izolatlarında gösterilememiştir⁽¹⁰⁾.

İntegronların rolü

İntegronlar mobil gen kasetlerini tanıyan ve yakalayan bölge-spesifik rekombinasyon sisteminin komponenti olarak genetik belirteçler içeren DNA elementleridir⁽²²⁾. Bu nedenle, integronlar integraz için gen ve gen kasetlerinin eklenileceği bitişik rekombinasyon bölgesi içerirler. Çoğu durumda integronlar tarafından yakalanan gen kasetlerinin antibiyotiklere ve dezenfektanlara direnci kodladığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. *Acinetobacter* türlerinin klinik izolatlarında da sınıf 1 ve sınıf 2 integronların yaygın bulunduğu gösterilmiştir⁽³⁾. *Acinetobacter*'den izole edilen integronların beta-laktam, aminoglikozid, kloramfenikol, trimetoprim ve rifampisin direncinde rol oynayabileceği ifade edilmiştir⁽⁵⁷⁾.

Sonuç

Son yıllarda sınırlı sayıda yeni antibiyotik geliştirilmiş ve infeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Bu antibiyotiklerin etkinliklerinin farklı olduğu düşünülse de temelde aynı etki mekanizmalarına sahiptirler. Üstelik bu yeni ajanlardan sadece kolistin, sulbaktam, ertapenem ve tigesiklin Gram negatif bakterilere etkilidir. *A.baumannii*'nin ertapeneme doğal dirençli olduğu göz önüne alındığında kolistin, sulbaktam, tigesiklin alternatif gibi görünmektedir. Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla infeksiyon etkeni olarak karşılaşılan *A.*

baumannii suşları ile mücadelede yeni antibiyotiklere ihtiyaç olduğu kadar mevcut antibiyotiklerin doğru ve akılcı kullanımı da gereklidir. Söz konusu ünitelere hasta kabulünü takip eden ilk saatlerde üniteye alınan hastanın dirençli suşlarla kolonize olup olmadığı tespit edilmeli ve kolonize hastalar diğer hastaların güvenliği açısından olabildiğince izole edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27 molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):583-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.2.583-588.2001>
PMid:11158758 PMCID:90330
2. Agersø Y, Guardabassi L. Identification of Tet 39, a novel class of tetracycline resistance determinant in *Acinetobacter* spp. of environmental and clinical origin, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(4):566-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki051>
PMid:15761075
3. Agodi A, Zarrilli R, Barchitta M et al. Alert surveillance of intensive care unit-acquired *Acinetobacter* infections in a Sicilian hospital, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):241-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01339.x>
PMid:16451411
4. Amyes SGB, Young HK. Mechanisms of antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. genetic of resistance, "Bergogne-Bérézin E, Joly Guillou ML, Towner KJ (eds). *Acinetobacter, Microbiology, Epidemiology, Infections, Management*" kitabında s.185-223, CRC Press, Boca Raton (1996).
5. Barcenilla Gaité F, Jover-Saenz A, Vallverdú Vidal M, Castellana Perello D. [New therapeutic options for the treatment of multiresistant bacteria in the ICU], *Rev Esp Quimioter* 2008;21(Spec 1):9-13.
6. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S49-56.
<http://dx.doi.org/10.1086/504477>
PMid:16894515
7. Brown S, Amyes S. OXA (beta)-lactamases in

- Acinetobacter: the story so far, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(1):1-3.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki425>
PMid:16332731
8. Chau SL, Chu YW, Houang ET. Novel resistance-nodulation-cell division efflux system AdeDE in Acinetobacter genomic DNA group 3, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):4054-5.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.10.4054-4055.2004>
PMid:15388479 PMCID:521926
 9. Chopade BA, Wise PJ, Towner KJ. Plasmid transfer and behaviour in Acinetobacter calcoaceticus EBF65/65, *J Gen Microbiol* 1985;131(10):2805-11.
PMid:3851820
 10. Chu YW, Chau SL, Houang ET. Presence of active efflux systems AdeABC, AdeDE and AdeXYZ in different Acinetobacter genomic DNA groups, *J Med Microbiol* 2006;55(4):477-8.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46433-0>
PMid:16534000
 11. Clark RB. Imipenem resistance among Acinetobacter baumannii: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane protein, *J Antimicrob Chemother* 1996;38(2):245-51.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/38.2.245>
PMid:8877538
 12. 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(2):756-68.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.2.756-758.2006>
PMid:16436738 PMCID:1366923
 13. Da Silva GJ, Quinteira S, Bértolo E et al. Long-term dissemination of an OXA-40 carbapenemase-producing Acinetobacter baumannii clone in the Iberian Peninsula, *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(1):255-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh269>
PMid:15190040
 14. del Mar Tomás M, Beceiro A, Pérez A 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(12):5172-5.
 15. Dupont M, Pagès JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C. Identification of an OprD homologue in Acinetobacter baumannii, *J Proteome Res* 2005;4(6):2386-90.
<http://dx.doi.org/10.1021/pr050143q>
PMid:16335991
 16. Elisha BG, Steyn LM. Identification of an Acinetobacter baumannii gene region with sequence and organizational similarity to Tn2670, *Plasmid* 1991;25(2):96-104.
[http://dx.doi.org/10.1016/0147-619X\(91\)90020-W](http://dx.doi.org/10.1016/0147-619X(91)90020-W)
 17. Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(4): 272-88.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00858.x>
PMid:15059115
 18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ et al. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP, *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-8.
<http://dx.doi.org/10.1086/374337>
PMid:12715304
 19. Gehrlein M, Leying H, Cullmann W, Wendt S, Opferkuch W. Imipenem resistance in Acinetobacter baumannii is due to altered penicillin-binding proteins, *Chemotherapy* 1991;37(6):405-12.
<http://dx.doi.org/10.1159/000238887>
PMid:1760939
 20. Goic-Barisic I, Tonkic M. The review of carbapenem resistance in clinical isolates of Acinetobacter baumannii, *Acta Med Croatica* 2009;63(4):285-96.
PMid:20034329
 21. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance, *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):219-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024>
PMid:20047818
 22. Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination, *Mol Microbiol* 1995;15(4):593-600.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02368.x>
 23. Héritier C, Poirel L, Lambert T, Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3198-202.
PMid:16048925 PMCID:1196226
 24. Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal1 in Acinetobacter baumannii, *Clin Microbiol Infect*

- 2006;12(2):123-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01320.x>
 PMid:16441449
25. Houang ET, Chu YW, Lo WS, Chu KY, Cheng AF. Epidemiology of rifampin ADP-ribosyltransferase (arr-2) and metallo-beta-lactamase (blaIMP-4) gene cassettes in class 1 integrons in *Acinetobacter* strains isolated from blood cultures in 1997 to 2000, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1382-90.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.4.1382-1390.2003>
 PMid:12654674 PMCID:152494
26. Huang ZM, Mao PH, Chen Y, Wu L, Wu J. [Study on the molecular epidemiology of SHV type beta-lactamase-encoding genes of multiple-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*], *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004;25(5):425-7.
 PMid:15231171
27. Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M et al. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals, *Res Microbiol* 2005;156(3):348-55.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2004.10.008>
 PMid:15808938
28. Ko KS, Suh JY, Kwon KT et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea, *J Antimicrob Chemother* 2007;60(5):1163-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm305>
 PMid:17761499
29. Lee K, Kim CK, Hong SG et al. Characteristics of clinical isolates of *Acinetobacter* genomospecies 10 carrying two different metallo-beta-lactamases, *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(3):259-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.05.018>
 PMid:20599361
30. Lee JK, Lee YS, Park YK, Kim BS. Mutations in the *gyrA* and *parC* genes in ciprofloxacin-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Korea, *Microbiol Immunol* 2005;49(7):647-53.
 PMid:16034208
31. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(3):144-53.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00415.x>
 PMid:12010169
32. Limansky AS, 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(12):4776-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.12.4776-4778.2002>
 PMid:12454194 PMCID:154632
33. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(12):3375-80.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.12.3375-3380.2001>
 PMid:11709311 PMCID:90840
34. Mak JK, Kim MJ, Pham J, Tapsall J, White PA. Antibiotic resistance determinants in nosocomial strains of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother* 2009;63(1):47-54.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn454>
 PMid:18988680
35. Marqué S, Poirel L, Héritier C et al. Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe, *J Clin Microbiol* 2005;43(9):4885-8.
36. Merkier AK, Catalano M, Ramírez MS et al. Polyclonal spread of bla(OXA-23) and bla(OXA-58) in *Acinetobacter baumannii* isolates from Argentina, *J Infect Dev Ctries* 2008;2(3):235-40.
 PMid:19738357
37. Merkier AK, Centrón D. bla(OXA-51)-type beta-lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*, *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(2):110-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.03.023>
 PMid:16844350
38. 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(4):1432-40.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.4.1432-1440.2005>
 PMid:15793123 PMCID:1068641
39. Naas T, Coignard B, Carbonne A 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(8):1214-22.
PMid:16965700
40. 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(9):3978-84.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.9.3978-3984.2004>
PMid:15364979 PMCID:516360
41. Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones, *J Med Microbiol* 2004;53(12):1233-40.
<http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.45716-0>
PMid:15585503
42. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SG. ARI-1: Beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, *Int J Antimicrob Agents* 1993;2(2):81-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/0924-8579\(93\)90045-7](http://dx.doi.org/10.1016/0924-8579(93)90045-7)
43. Poirel L, Cabanne L, Vahaboglu H, Nordmann P. Genetic environment and expression of the extended-spectrum beta-lactamase blaPER-1 gene in gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):1708-13.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.5.1708-1713.2005>
PMid:15855485 PMCID:1087670
44. Poirel L, Marqué S, Héritier C, Segonds C, Chabanon G, Nordmann P. OXA-58, a novel class D [beta]-lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(1):202-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.1.202-208.2005>
PMid:15616297 PMCID:538857
45. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital, *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3542-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.8.3542-3547.2003>
PMid:12904353 PMCID:179787
46. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology, *Clin Microbiol Infect* 2006;12(9):826-36.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>
PMid:16882287
47. Poirel L, Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase gene blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(4):1442-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.4.1442-1448.2006>
PMid:16569863 PMCID:1426978
48. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(1):12-26.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00763.x>
PMid:14706082
49. 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(3):477-80.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg344>
PMid:12888597
50. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3484-8.
PMid:20547808 PMCID:2916328
51. Segal H, Garny S, Elisha BG. Is IS(ABA-1) customized for *Acinetobacter*? *FEMS Microbiol Lett* 2005;243(2):425-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.femsle.2005.01.005>
PMid:15686845
52. Seward RJ, Lambert T, Towner KJ. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp., *J Med Microbiol* 1998;47(5):455-62.
<http://dx.doi.org/10.1099/00222615-47-5-455>
PMid:9879947
53. Shi WE, Jiang JP, Mi ZH. Relationship between antimicrobial resistance and aminoglycoside-modifying enzyme gene expressions in *Acinetobacter baumannii*, *Chin Med J* 2005;118(2):141-5.
54. Siroy A, Molle V, Lemaître-Guillier C et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):4876-83.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.12.4876-4883.2005>
PMid:16304148 PMCID:1315959
55. Spence RP, Towner KJ. Frequencies and mechanisms of resistance to moxifloxacin in nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob*

- Chemother* 2003;52(4):687-90.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg424>
 PMid:12951327
56. Thapa B, Tribuddharat C, Rugdeekha S, Techachaiwiwat W, Srfuengfung S, Dhiraputra C. Rifampin resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Thailand, *Nepal Med Coll J* 2009;11(4):232-7.
 PMid:20635600
 57. Towner JK. *Acinetobacter* molecular biology, "Gerischer U (ed). Molecular Basis of Antibiotic Resistance in *Acinetobacter*" kitabında s.321-43, Caistr Academic Press, Norfolk, UK (2008).
 58. Tsakris A, Ikonomidis A, Pournaras S et al. VIM-1 metallo-beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*, *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):981-3.
 PMid:16707056
 59. Turton JF, Ward ME, Woodford N et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*, *FEMS Microbiol Lett* 2006;258(1):72-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x>
 PMid:16630258
 60. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species, *J Clin Microbiol* 2006;44(8):2974-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01021-06>
 PMid:16891520 PMCID:1594603
 61. Urban C, Go E, Mariano N, Rahal JJ. Interaction of sulbactam, clavulanic acid and tazobactam with penicillin binding proteins of imipenem-resistant and susceptible *Acinetobacter baumannii*, *FEMS Microbiol Lett* 1995;125(2):193-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.1995.tb07357.x>
 62. Vahaboglu H, Budak F, Kasap M 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(3):537-42.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkl273>
 PMid:16816400
 63. Vahaboglu H, Öztürk R, Aygün G et al. Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(10):2265-9.
 PMid:9333059 PMCID:164104
 64. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jimenez de Anta T. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother* 1997;39(6):757-62.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.6.757>
 PMid:9222045
 65. Vila J, Ruiz J, Goñi P, Marcos A, Jimenez de Anta T. Mutation in the gyrA gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(5):1201-3.
 PMid:7625818 PMCID:162713
 66. Walther-Rasmussen, Hoiby N. OXA-type carbapenemases, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(3):373-83.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki482>
 PMid:16446375
 67. Wang H, Sun HL, Ning YZ et al. Molecular mechanism of multiple-drug and pan-drug resistance among *Acinetobacter* species, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86(1):17-22.
 PMid:16606529
 68. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp., *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(4):351-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004>
 PMid:16564159
 69. Yong D, Choi YS, Roh KH et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* from Korea, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1884-6.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.50.5.1884-1886.2006>
 PMid:16641469 PMCID:1472216
 70. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):753-7.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.3.753-757.2004>
 PMid:14982760 PMCID:353107
 71. 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(5):335-41.
<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.240>