

Acinetobacter baumannii Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to Explain the Virulence of *Acinetobacter baumannii*

Gülşah AŞIK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar.
Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 18.06.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.01.2011

ÖZET

En önemli nozokomiyal patojen olarak kabul edilen *Acinetobacter baumannii*, çoklu ilaç direnci nedeniyle son yıllarda yeniden önem kazanan enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. Hastane ortamında yaygın olarak bulunan ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olan *A.baumannii*, giderek artan ilaç direnci nedeniyle tedavi açısından ciddi sorunlara yol açmaktadır. Toplum kökenli enfeksiyonlarda da karşımıza çıkabilen bu gram-negatif, fermenter olmayan kokobasiller, sıklıkla hastanede yatan ağır/düşkün hastalarda pnömoni, yara yeri enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, bakteremi ve menenjit gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Klinik *A.baumannii* izolatlarının epidemiyolojik özellikleri ve antibiyotik direnç paternleri ile ilgili yeterince bilgi birikimi olmasına rağmen, bakterinin virülans faktörleri ve çevresel fizyolojisi ile ilgili bilgiler görece olarak sınırlı kalmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, enfeksiyonun patogeneğinde rol oynayabilecek bakteriyel virülans faktörlerinden bazılarının açıklık getirilmiştir. Bugün için kabul edilen virülans faktörleri arasında; epitel hücrelerine tutunmada rol alan adezyon molekülleri (fimbria ve AbOmpA), K1 tipi kapsül yapısı, lipolitik ve sitotoksik aktivite gösteren ekstraselüler enzimlerin varlığı, epitel hücreleri üzerinde apopitotik etki gösteren dış membran proteini (AbOmpA), tip-I pililer ve AbOmpA proteininin katkıda bulunduğu biyofilm oluşumu; siderofor aracılı (acinetobactin) ve/veya hemin sistemlerinin etkili olduğu demir kazanım mekanizmaları, N-açil homoserin lakton yapısındaki sinyal moleküllerinin rol oynadığı "quorum sensing" (QS) sistemi ve abiyotik yüzeylerde uygun olmayan çevresel koşullarda (kuruluk, düşük ısı, sınırlı besin miktarı) uzun süre yaşayabilmesine olanak sağlayan hücresel komponentlerinin varlığı sayılabilir. Virülans faktörleri ile ilgili yeni bulgular, konak ortamında bakterinin adaptif yanıtının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bu derleme yazıda, *A.baumannii*'nin virülans faktörleri ile ilgili bazı güncel yaklaşımlar tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*; virülans; hastane enfeksiyonu; çoklu direnç.

İletişim (Correspondence): Dr. Gülşah Aşık, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir Yolu 8. km, 03100, Afyonkarahisar, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 272 246 3301/2119, **E-posta (E-mail):** gulsahmet@hotmail.com

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii which is one of the most frequent nosocomial pathogens, has drawn attention in the last years owing to multi-drug resistant strains. *A.baumannii* may give rise to nosocomial epidemics especially in intensive care units and may lead to treatment failure due to its increasing antimicrobial resistance. These gram-negative non-fermentative coccobacilli may be encountered also in community associated infections. However, they are frequently isolated in pneumonia, urinary tract infection, bacteremia, meningitis and wound infections that develop in patients hospitalized for serious diseases. Although detailed data about the epidemiology and antimicrobial resistance patterns related to this bacteria exist, relatively limited data is present about the virulence factors and environmental physiology of *A.baumannii*. The role of some bacterial virulence factors in the pathogenesis of *Acinetobacter* infections have been enlightened by recent investigations. Among these virulence factors, production of extracellular enzymes with lipolytic and cytolytic activities, outer membrane protein (AbOmpA) with apoptotic effects on epithelial cells, adhesion molecules (fimbria and AbOmpA) that function during attachment to epithelial cells, K1 type capsular structure, type-1 pili and AbOmpA induced biofilm formation, siderophore (acinetobactin) or hemin mediated iron acquisition mechanisms, quorum sensing system that functions by the help of N-acyl homoserine lacton signal molecules and cellular components that enable *Acinetobacter* species to live under inappropriate environmental conditions like dryness, low temperature, restricted nutritional elements, can be counted. New information about the virulence factors will help better understanding of the adaptive response of *A.baumannii* in the host setting. This review is focused on the current information about the virulence factors of *A.baumannii*.

Key words: *Acinetobacter baumannii*; virulence; nosocomial infection; multi-resistance.

GİRİŞ

Nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli rol oynayan *Acinetobacter* türleri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi salgınlara yol açmaktadır¹. Bu cins içinde yer alan *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter radioresistens* ve *Acinetobacter parvus* gibi türler klinik örneklerden izole edilmelerine karşın, *Acinetobacter baumannii* insan enfeksiyonları ile ilişkisinden dolayı tıbbi olarak en büyük öneme sahiptir². Bu fırsatçı patojenin neden olduğu ciddi nozokomiyal enfeksiyon salgınları içerisinde; ventilatörle ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, septisemi ve yara/yanık enfeksiyonları yer almakta, mortalite oranları %30-50 arasında değişmektedir^{3,4}. *A.baumannii*'nin ayrıca, alkol bağımlısı olan kişilerde ciddi toplum kökenli pnömoni, kronik periton diyalizi alan hastalarda ise peritonit gibi enfeksiyonlarda da ilişkili olduğu bildirilmektedir⁴.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, *A.baumannii*'nin daha dirençli ve virülan hale gelerek temel nozokomiyal tehdit oluşturduğunu göstermektedir^{1,2,5}. *A.baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisinde yaşanan zorluklar; bakterinin hastane ortamında ve tıbbi cihazlarda kısıtlı koşullar altında bile yaşayabilme ve yaygın antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneğinden kaynaklanmaktadır⁵. Farklı mekanizmalar ile birçok antibiyotik grubuna karşı direnç geliştirebilen *A.baumannii*'de ortaya çıkan bu direnç, umulmadık fenotipik ve fizyolojik değişikliklere neden olabilmektedir⁵. Antibiyotiklere karşı oluşan bu

bakteriyel adaptasyon “biyolojik uyum bedeli (biological fitness cost)” olarak tanımlanmaktadır. Genellikle üreme yeteneğinin azalmasıyla da ilişkilendirilen biyolojik uyum bedelinde, antibiyotik direnci kazanmış bakterinin tüm özelliklerinin yeterince ortaya çıkmadığı vurgulanmaktadır⁶. Ancak biyolojik uyum bedeli olmaksızın kazanılmış antibiyotik direncinin bulunduğu da unutulmamalı ve *Acinetobacter* türleri için konunun aydınlatılması gerekmektedir⁴. Tüm bu faktörler *A.baumannii*'nin insan sağlığı için önemini ortaya koymakta ve sadece antimikrobiyal ajanlara direnç mekanizmalarının değil, aynı zamanda bakteri tarafından eksprese edilen virülans mekanizmalarının doğasının da anlaşılmasını önemli kılmaktadır.

A.BAUMANNII'NİN VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Hücre Yüzey Özellikleri

Genel olarak bakterilerin yüzey özellikleri ve ürünleri konak dokularında hasara neden olup, enfeksiyonların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. *Acinetobacter* cinsindeki lipopolisakkarid O antijeni, yapısındaki tekrarlayan deoksiamino şekerler ve bu polimerlerin çoğundaki yapısal dallanmalar nedeniyle hidrofobik özellik göstermektedir. Bu kapsamda *Acinetobacter* için yapılan ilk çalışmalarda, RAG-1 suşunun insan ağız içi epitel hücrelerine hidrofobik yüzey bileşenleri aracılığıyla tutunduğu gösterilmiş; bu tutunmada ince fimbria ve polisakkarid kapsül benzeri yapıların rol oynadığı bildirilmiştir⁷. Daha sonra hücre yüzey hidrofobisitesi ve kollajen, fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi hücresel matriks proteinlerine bağlanma ile ilişkili sonuçlar elde edilmiştir⁴. Ancak bu faktörlerin enfeksiyon patogenezi ile ilişkisi, hayvan çalışmaları ile kombine moleküler genetik yöntemler kullanılarak henüz doğrulanmamıştır. *Acinetobacter* suşlarının yüzey özelliklerinin, tutunmada oynadığı rol ile ilgili bilgiler sınırlıdır^{4,7}.

Russo ve arkadaşları⁸, *A.baumannii*'nin virülans faktörlerini araştırmak amacıyla, bakterinin in vitro olarak insan asit sıvısında üremesini sağlayan gen ürünlerini, AB307-0294 suşunda oluşturdukları transpozon mutantları ile araştırmışlardır. Bu çalışmada, kapsül polimerizasyonu ve oluşumu ile ilişkili iki genin (protein tirozin kinazı kodlayan *ptk* ve polisakkarid-dış atım dış membran proteinini kodlayan *EpsA*) önemi ortaya konmuştur. Araştırmacılar, kapsül pozitif fenotipin insan asit sıvısında kolayca ürediğini ve gerek insan serumunda gerekse farelerin yumuşak dokusunda sağkalımlarının arttığını; buna karşın kapsül negatif mutantların tamamen ve kalıcı olarak elimine edildiğini göstermişler ve K1 kapsül yapısının önemli bir virülans faktörü olduğunu vurgulamışlardır⁸.

Litik/Toksik Bileşik Üretimi

Pek çok *A.baumannii* izolatu, yapısı ve antijenik özellikleri iyi bilinen ve gerek klinik gerekse tanısal önemleri belirlenmiş olan çeşitli lipopolisakkaridler (LPS) üretmektedir. Bu yapıların, serum direnci, konağın endotoksine karşı immün yanıtı ve klinik semptomlar ile ilişkili virülans faktörleri olabileceği düşünülmektedir⁹.

Acinetobacter türlerinin diğer bir virülans özelliği, çok sayıda ekstraselüler enzim üretebilme yetenekleridir. Bu enzimlerin lipid yıkımına neden olduğu, farelerde letal aktivite oluşturduğu ve hem in vitro hem in vivo çalışmalarda nötrofiller üzerinde olumsuz etki gösterdiği belirtilmektedir⁴. Ayrıca, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşlarından hazırlanan kültür filtratının, farelerin akciğer hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmış; bazı solunum yolu izolatlarının ise tavşanlarda vasküler permeabiliteye etki eden ve lipolitik aktiviteye sahip olan enzim salgıladıkları belirlenmiştir⁴. Lee ve arkadaşları¹⁰, *A.baumannii* kültür filtratlarının HeLa hücrelerinde kaspaz 3 aktivasyonu yolağı ile apoptoza neden olduğunu, ancak bu etkinin formalin ile öldürülmüş bakteriler tarafından oluşturulmadığını göstermişler ve *A.baumannii*'nin apoptozu tetikleyen bir enzimatik aktiviteye sahip olduğu yorumunu yapmışlardır. Jin ve arkadaşlarının¹¹ yaptıkları in vivo bir çalışmada da, *A.baumannii* tarafından salgılanan dış membran veziküllerinin, konak hücre üzerinde sitotoksik aktivite gösteren bir protein (outer membrane protein A; OmpA) içerdiği saptanmış ve bu proteininin önemli bir virülans faktörü olduğu ifade edilmiştir.

Dokulara Yapışma ve Hasar Oluşturma

Kolonizasyon ve enfeksiyon ile sonuçlanan konak-patojen arasındaki etkileşimin ilk basamağı, etkenin konak hücrelerine tutunmasıdır. İlk olarak *Acinetobacter* RAG-1 suşu ve *A.calcoaceticus*'un epitel ve lenfositlere yapıştığı gösterilmesi, bu bakterilerin insan hücreleri ile etkileşiminin bir kanıtı olarak kabul edilmiş, daha sonraları ise *A.baumannii* klinik izolatlarının insan eritrositleri ve bronşiyal epitel hücrelerine tutunduğu belirlenmiştir^{8,12,13}. Bu olay, bakterinin intraselüler alanında lokalize olmuş, uzun, ince ve mannoza dirençli polisakkarid fimbrialar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

De Breij ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁴, *A.baumannii* ATCC 19606 prototipinin abi-yotik yüzeylere yapışması için, CsuA/BABCDE şaperonu öncülüğünde pili çeviri sisteminin eksprese edilmesi gerektiği ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar, adı geçen suşun insan solunum sistemi hücreleri gibi biyotik yüzeylere yapışmasında, CsuA/BABCDE şaperonundan bağımsız olarak ürettiği kısa ve ince pililerin rol oynadığını, CsuA/BABCDE aracılı pilusun ise abi-yotik yüzeylerde biyofilm oluşumuna katkısı olduğunu ifade etmişlerdir¹⁴. Bir başka çalışmada da, PER-1 tipi beta-laktamaz üreten *A.baumannii* klinik izolatlarının hücrelere daha iyi yapıştığı bildirilmiş, ancak bakterinin PER-1 tipi beta-laktamaz üretimi ile dokulara adezyonu arasındaki ilişkinin önemi tam olarak aydınlatılamamıştır¹⁵.

Bakterinin konak hücrelerine bağlanması, fimbria ve membran komponentleri ile olmaktadır. *A.baumannii* OmpA (AbOmpA), 38 kDa moleküler ağırlığına sahip bir yüzey proteini olup küçük maddelerin geçişinde rol almaktadır¹⁶. Daha önceden Omp38 olarak adlandırılan bu protein, *A.baumannii*'nin epitelyal hücrelere yapışmasından ve invazyonundan sorumludur³. Ökaryotik hücrelere direkt olarak bağlanan AbOmpA, sitokrom c ve apoptozu indükleyici faktör (AIF) gibi proapoptotik moleküllerin salınımı sonucu ürettiği sinyallerle, epitel hücrelerinin apoptozuna neden olmaktadır^{3,17}. Epi-

tel hücrelerinin AbOmpA ile etkileşimi, *A.baumannii* enfeksiyonunun erken dönemi süresince oluşan doğal immün yanıt üzerinde oldukça önemli etkiye sahiptir¹⁸. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁹ AbOmpA'nın, dendritik hücre aktivasyonu ve olgunlaşmasını indükleyerek, *A.baumannii*'ye karşı oluşan immün yanıtın doğasını belirleyen en önemli özellik olan CD4+ T hücrelerinin Th1 yönünde kutuplaşmasına yol açtığı saptanmıştır.

Biyofilm Oluşumu

Birçok bakteri türünde yaygın olan biyofilm üretimi, patojenlerin antimikrobiyal ajanlardan ve konağın immün yanıtından kaçmasına olanak sağlamak suretiyle enfeksiyonların patogeneze katkıda bulunmaktadır²⁰. *A.baumannii* için önceleri üzerinde fazla durulmayan bu konu, zaman ilerledikçe ve enfeksiyonların ciddiyeti ve insidansı artmaya başladıkça önem kazanmış, bakterinin biyofilm oluşturma yeteneği ve mekanizmalarıyla ilgili bilgiler 2003 yılında açıklık kazanmıştır^{4,5}.

Bakterilerin biyofilm oluşturabilmesi için gerekli ilk basamak, biyofilmin oluşacağı bölgeye flajella hareketi ile ulaşılma özelliğidir. Ancak taksonomik olarak *A.baumannii* flajel içermeyen hareketsiz bir bakteri olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla biyofilm oluşumundaki bu bileşen, *A.baumannii* için uygun değildir. Zaman içerisinde bu konunun açıklanması için ortaya atılan hipotezler ise (örn. yüzey boyunca tip-IV pilinin düzenlediği hareket mekanizması) ispat edilememiştir⁴.

A.baumannii polistren ve cam gibi abiyotik yüzeylerde olduğu gibi epitel hücreler ve fungal filamentler gibi biyotik yüzeylerde de biyofilm oluşturur. Pilus ve Bap yüzey adezyon proteininin üretimi, abiyotik yüzeye ilk yapışmayı takiben biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasında rol oynar²⁰. Bununla birlikte bazı klinik izolatların adezyonu ve biyofilm fenotipi, geniş spektrumlu antibiyotik direnci varlığı ile ilişkili gibi görünmektedir³. Çok ilaca dirençli (ÇİD) izolatların belirgin bir şekilde fazla biyofilm oluşturduğu ve bunun diğer membran proteinlerinin birikimi ile korele olduğu görülmüştür^{21,22}. ÇİD *A.baumannii* suşlarında oluşan biyofilm miktarı ile epitel hücreye yapışmasının doğru orantılı olduğu, PER-1 beta-laktamaz geni taşıyan *A.baumannii* izolatlarının biyofilm oluşturma ve epitel hücrelere yapışma kapasitesinin bu geni içermeyen izolatlara göre daha fazla olduğu belirtilmektedir²². Ayrıca, önceden aminoglikozid kullanımının biyofilm üreten *A.baumannii* ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir²³.

Biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasının düzenlenmesi, bu bakterinin yüzeyindeki ve hücresel komponentlerindeki çeşitlilik nedeniyle çok basamaklı süreç şeklinde yürütülmektedir. Biyofilm oluşumunu düzenleyici süreç, bakteriyel hücre yoğunluğunun algılanması, bakteri için gerekli olan serbest katyonların konsantrasyonu ve farklı besinlerin varlığını içermektedir²⁰. Bu ekstraselüler sinyallerin bazıları BfmRS gibi iki komponenti olan düzenleyici sistemler tarafından algılanır. Bu transkripsiyonel düzenleyici sistem, hücreye yapışma ve polistren yüzeyde biyofilm oluşumu için gerekli olan pilusların üretiminden sorumlu şaperon çeviri sisteminin ekspresyonunu aktifleştirmektedir²⁰.

A.baumannii'nin abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşturmasında temel bileşenin, bakterinin hücrel bir komponenti olan ve hücrenin çevresine yayılmış uzun filamanlar olduğu gösterilmiştir. Bakterinin hareketli olmaması, bu filamanların, yüzeylere sıkıca yapışabilen tip-I pililer olma olasılığını güçlendirmiştir⁴. Ayrıca, farklı *A.baumannii* izolatları tarafından eksprese edilen farklı biyofilm fenotiplerinin, kommensal ve patojenik *Escherichia coli* izolatları ile benzerlik gösterdiği ifade edilmiştir²⁴. Bugün için *Acinetobacter* türlerinde biyofilm üretimi ile ilgili en önemli hücrel komponentlerin pili oluşum sistemleri ve ekstraselüler salgılanan OmpA proteini olduğu düşünülmektedir^{20,25,26}.

Demir Kazanım Mekanizmaları

Bakterilerin çoğalmaları sırasında gereksinim duydukları demiri konak ile yarışarak sağlayabilmesi, enfeksiyonun devamı açısından önemlidir. Laktoferrin ve transferrin gibi demir bağlayan bileşiklerde de bulunabilen demir, ortamda bol olmasına rağmen bakterinin çoğalması sırasında hazırda mevcut değildir. Bu nedenle konakta varlığını sürdürmek için mikroorganizmalar, öncü demir moleküllerini kullanma yeteneklerini ortaya koyar ve bunu da, yüksek afiniteli demir kazanım sistemlerini eksprese ederek sağlar⁴. Önemli çevresel bir sinyal olan demir konsantrasyonu, çeşitli temel hücrel fonksiyonları kodlayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesiyle ilişkilidir. Bu amaçla eksprese edilen sideroforlar da, bakterinin demir kazanımının yanı sıra, enfekte konakta hücre hasarına neden olarak ek bir virülans faktörü özelliği gösterir²⁷.

A.baumannii suşları, farklı demir kaynaklarını kullanabilme yeteneğine ve konağa kolonize olmayı sağlayan bağımsız demir kazanım sistemine sahiptir²⁸. Bu bakteriler, demir kazanım kapasitelerindeki farklılığa göre siderofor aracılı ve/veya hemin kazanım fonksiyonlarını eksprese etmektedir²⁹. *A.baumannii*'nin siderofor aracılı kazanım sistemi olan asinetobaktin (acinetobactin) ilk kez *A.baumannii* 19606 suşunda tanımlanmış ve bunun hemin kazanım sistemlerinin ekspresyonuna da katkı sağladığı bildirilmiştir³⁰. Üretildikten sonra sideroforlar çeşitli bakteriler için tanımlanan antibiyotik direncindeki atım pompaları ile benzer mekanizma ile hücre dışına salınmaktadır.

Yapılan moleküler çalışmalar, *A.baumannii* kromozomunda asinetobaktin ile ilişkili 18 açık okuma bölgesi (ORF) içeren bir bölge olduğunu göstermiştir. Bu bölgede yer alan *bauA* ve *basD*, sırasıyla asinetobaktin transportu ve biyosentezinden, *barA* ve *barB* ise siderofor salınımından sorumlu genlerdir²⁹. Klinik izolatların analizi, farklı türlerin farklı demir alım sistemi eksprese etme ve farklı biyofilm yapıları oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Nitekim siderofor biyosentezi ve salınımı ile ilgili gen delesyonları olan suşlarda hemin kazanım sistemlerinin devreye girdiğinin gösterilmesi, *A.baumannii*'nin demir ihtiyacını gidermede oldukça başarılı olduğunu vurgulamaktadır²⁹.

“Quorum Sensing”

Bir bakterinin patogenezi için gerekli olan şartlardan biri, yeni çevreye uyum sağlamak ve çevreden gelen uyarıyı algılayarak yanıt geliştirmektir. Bakteri birçok farklı meka-

nizma ile pH, ozmolarite, besin kaynağı ve popülasyon yoğunluğu gibi çevresel şartlardaki değişiklikleri algıladığında, metabolizmasında birtakım değişiklikler yaparak yeni şartlara kendini adapte etmeye çalışır. "Minimum popülasyon birimini algılama" olarak ifade edilen "Quorum Sensing (QS)" mekanizması, bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptamasına yarayan bir sistem olup, bakteri bu bilgiyi birçok genin regülasyonunu kontrol etmekte kullanır³¹. Bu sistem sayesinde bakteri davranışlarını koordine ederek besin kaynaklarına adaptasyon geliştirir, aynı besin için yarışan diğer bakterilere karşı savaşabilir, enfeksiyon sırasında virülans faktörlerinin regülasyonu sonucu konağın immün yanıtından kaçabilir.

Acinetobacter izolatlarında, QS sistemi sinyal moleküllerinin N-açıl homoserin lakton (NAHL) yapısında olduğu saptanmıştır³². Bu sistemin, *Acinetobacter* gibi fırsatçı patojenlerde çeşitli virülans faktörlerinin otoindüksiyonunda temel mekanizma olabileceği düşünülmektedir³³. *A.baumannii*'nin QS genlerini (*abal* ve *abaR*) horizontal olarak *Halothiobacillus neapolitanus*'tan kazandığı bildirilmekte ve bu sistemin, bakterinin biyofilm oluşturmada katkıda bulunduğu ifade edilmektedir³⁴. Gonzales ve arkadaşlarının³⁵ çalışmasında, 43 *Acinetobacter* suşunda QS sinyal moleküllerinin üretimi araştırılmış ve suşların %74'ünün NAHL oluşturduğu belirlenmiştir. Bu araştırmacılar suşların %63'ünün ise birden fazla QS sinyali oluşturduğunu ve sinyal oluşturma oranının fırsatçı *A.calcoaceticus*-*A.baumannii* kompleks klinik izolatları ile diğer *Acinetobacter* türleri arasında fark göstermediğini bildirmişlerdir³⁵.

Hastane Ortamında Sağlıkım

Bir bakteriyel patojenin, sınırlı besin koşullarında ve kuru yüzeylerde yaşayabilme yeteneği, doğal ve tıbbi çevrelerde canlı kalarak yayılmasına yardımcı olmaktadır. Bu durum bakterinin, hastane cihaz ve ekipmanlarındaki kolonizasyonun uzun süreli olmasına yol açmakta ve salgınların ortaya çıkışı ile sonuçlanabilmektedir. *A.baumannii*'nin, tıbbi cihazlar, yatak/şilte ve yastıklar, eldivenler, elektrikli ekipmanlar ve tıbbi giysiler gibi abiyotik yüzeylerde günlerce hatta haftalarca yaşama yeteneğine sahiptir⁵. Bu veriler, özellikle düşkün hastalar arasında meydana gelen nozokomiyal salgınlarda *A.baumannii*'nin hastane ortamındaki inatçı sağlıkımının önemini ortaya koymaktadır^{36,37}. Bakterinin geniş antibiyotik direncine sahip olabilmesinin yanı sıra doğal ve nozokomiyal çevrelerde uzun süre canlı kalabilme yeteneği, enfeksiyonun kontrolünü ve tedavisini güçleştirmektedir.

SONUÇ

Acinetobacter türleri, 1970'li yılların başında önemli nozokomiyal patojenler olarak tanımlanmaya başlanmış ve önceleri bu suşların birçok antibiyotiğe duyarlı olması, enfeksiyonların kolayca tedavi edilmesine olanak sağlamıştır⁵. Ancak son iki dekatta izole edilen klinik suşlarda çoklu ilaç direncinin giderek artan oranlarda bildirilmeye başlaması, *Acinetobacter* türlerinin "yeniden önem kazanan enfeksiyon etkenleri" arasında ilk sıralara yerleşmesine neden olmuştur. Ekolojik olarak *A.baumannii*'nin primer ya-

şam alanı hastane ortamları olup, enfeksiyon ve salgınlar büyük oranda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın olarak kullanıldığı yoğun bakım üniteleri ve ağır/düşkün hastaların yattığı ünitelerde ortaya çıkmaktadır⁵. Bu durum, hastalarda morbidite ve mortalite oranlarının yükselmesinin yanı sıra, salgınların çıktığı ünitelerde konvansiyonel enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz kalması nedeniyle servislerin kapatılmasına kadar varan ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bakterinin, kuruluğa, dezenfektanlara ve geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı geliştirdiği olağan dışı direnç yeteneği, *A.baumannii* ile mücadelede istenilen sonucun alınmasını engellemektedir. Dolayısıyla bakteriyel virülans faktörlerinin belirlenmesi ve enfeksiyonların moleküler ve hücrel mekanizmalarının aydınlatılması, gerek bakteri yayılımının sınırlandırılması ve kontrol altında tutulması, gerekse daha etkili tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından önemlidir. Bu amaçla, *A.baumannii*'nin temel hücrel yapıları, adezyon, biyofilm oluşturma ve/veya demir kazanım mekanizmaları hedef alınarak mücadele ve kontrolde başarı olasılığı artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Doi Y, Husain S, Potoski BA, McCurry KR, Paterson DL. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis 2009; 15(6): 980-2.
2. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 2005; 11(11): 868-73.
3. Choi CH, Lee EY, Lee YC, et al. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. Cell Microbiol 2005; 7(8): 1127-38.
4. Tomaras AP, Dorsey CW, McQueary CN, Actis LA. Molecular basis of *Acinetobacter* virulence and pathogenicity, pp: 265-97. In: Gerischer U (ed), *Acinetobacter Molecular Biology*. 2008, Caistr Academic Press, Norfolk, UK.
5. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. J Hosp Infect 2009; 73(4): 355-63.
6. Nilsson AI, Zorzet A, Kanth A, Dahlstrom S, Berg OG, Andersson DI. Reducing the fitness cost of antibiotic resistance by amplification of initiator tRNA genes. Proc Nat Acad 2006; 103(18): 6976-98.
7. Lee JC, Koerten H, van den Broek P, et al. Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. Res Microbiol 2006; 157(4): 360-6.
8. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. Infect Immun 2010; 78(9): 3993-4000.
9. Pantophlet RA. Lipopolysaccharides of *Acinetobacter*, pp: 61-98. In: Gerischer U (ed), *Acinetobacter Molecular Biology*. 2008, Caistr Academic Press, Norfolk, UK.
10. Lee JC, Oh JY, Kim KS, Jeong YW, Park JC, Cho JW. Apoptotic cell death induced by *Acinetobacter baumannii* in epithelial cells through caspase-3 activation. APMIS 2001; 109(10): 679-84.
11. Jin JS, Kwon SO, Moon DC, et al. *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein a via outer membrane vesicles. PLoS One 2011; 6(2): e17027.
12. Braun G, Vidotto MC. Evaluation of adherence, hemagglutination, and presence of genes codifying for virulence factors of *Acinetobacter baumannii* causing urinary tract infection. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99(8): 839-44.
13. Cevahir N, Demir M, Kaleli I, Gurbuz M, Tikvesli S. Evaluation of biofilm production, gelatinase activity, and mannose-resistant hemagglutination in *Acinetobacter baumannii* strains. J Microbiol Immunol Infect 2008; 41(6): 513-8.

14. de Brejij A, Gaddy J, van der Meer J, et al. CsuA/BABCDE-dependent pili are not involved in the adherence of *Acinetobacter baumannii* ATCC19606(T) to human airway epithelial cells and their inflammatory response. *Res Microbiol* 2009; 160(3): 213-8.
15. Sechi LA, Karadenizli A, Deriu A, et al. PER-1 type beta-lactamase production in *Acinetobacter baumannii* is related to cell adhesion. *Med Sci Monit* 2004; 10(6): 180-4.
16. Choi CH, Lee JS, Lee YC, Park TI, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* epithelial cells and outer membrane protein A mediates interactions with epithelial cells. *BMC Microbiol* 2008; 8: 216.
17. Choi CH, Hyun SH, Lee JY, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A targets the nucleus and induces cytotoxicity. *Cell Microbiol* 2008; 10(2): 309-19.
18. Kim SA, Yoo SM, Hyun SH, et al. Global gene expression patterns and induction of innate immune response in human laryngeal epithelial cells in response to *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 54(1): 45-52.
19. Lee JS, Lee JC, Lee CM, et al. Outer membrane protein A of *Acinetobacter baumannii* induces differentiation of CD4+ T cells toward a Th1 polarizing phenotype through the activation of dendritic cells. *Biochem Pharmacol* 2007; 74(1): 86-97.
20. Gaddy JA, Actis L. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol* 2009; 4(3): 273-8.
21. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(3): 219-26.
22. Lee HW, Kah YM, Kim J, et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(1): 49-54.
23. Rodríguez-Baño J, Martí S, Soto S, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(3): 276-8.
24. Reisner A, Krogfelt KA, Klein BM, Zechner EL, Molin S. In vitro biofilm formation of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains: impact of environmental and genetic factors. *J Bacteriol* 2006; 188(10): 3572-81.
25. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelman RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology* 2003; 149(Pt 12): 3473-84.
26. Gaddy JA, Tomaras AP, Actis LA. The *Acinetobacter baumannii* 19606 OmpA protein plays a role in biofilm formation on abiotic surfaces and in the interaction of this pathogen with eukaryotic cells. *Infect Immun* 2009; 77(8): 3150-60.
27. Wandersman C, Delepelaire P. Bacterial iron sources: from siderophores to hemophores. *Annu Rev Microbiol* 2004; 58: 611-47.
28. Dorsey CW, Beglin MS, Actis LA. Detection and analysis of iron uptake components expressed by *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41(9): 4188-93.
29. Zimble DL, Penwell WF, Gaddy JA, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Biomaterials* 2009; 22(1): 23-32.
30. Mihara K, Tanabe T, Yamakawa Y, et al. Identification and transcriptional organization of a gene cluster involved in biosynthesis and transport of acinetobactin, a siderophore produced by *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606T. *Microbiology* 2004; 150(8): 2587-97.
31. Donabedian H. Quorum sensing and its relevance to infectious diseases. *J Infect* 2003; 46(4): 207-14.
32. Fuqua C, Parsek MR, Greenberg EP. Regulation of gene expression by cell-to-cell communication: acyl-homoserine lactone quorum sensing. *Annu Rev Genet* 2001; 35: 439-68.
33. Altunçekiç A, Arman D. *Acinetobacter* cinsi bakterilerin mikrobiyolojisi, direnç mekanizmaları ve çoklu dirençli suşlarda tedavi, s: 123-36. Arman D, Ünal S (ed), Yeni ve Yeniden Gündeme Gelen Enfeksiyonlar. 2009, 1.baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

34. Bhargava N, Sharma P, Capalash N. Quorum sensing in *Acinetobacter*: an emerging pathogen. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36(4): 349-60.
35. González RH, Dijkshoorn L, Van den Barselaar M, Nudel C. Quorum sensing signal profile of *Acinetobacter* strains from nosocomial and environmental sources. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41(2): 73-8.
36. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1268-74.
37. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 692-9.