

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RETROSPEKTİF OLARAK *ACINETOBACTER BAUMANNII*
KLİNİK İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ
PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE DİRENÇ GENLERİ
VARLIĞININ GÖSTERİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BELİN KAYAHAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TUĞBA KULA ATİK

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1039.09

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Belin KAYAHAN tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“Retrospektif Olarak *Acinetobacter Baumannii* Klinik İzolatlarının
Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi ve Direnç Genleri Varlığının
Gösterilmesi”

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15 / 09 / 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 19/09/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

19/ 09/ 2025

Belin KAYAHAN

TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın **Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK**'e, katkılarından dolayı hocam **Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER**'e, **Dr. Öğr. Üyesi Yener ÖZEL**'e, **Dr. Öğr. Üyesi Neşe İNAL**'a yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bana yardımcı olan, **Dr. Nureşan Erdiren**'e, **Dr. Dürdane Güngör**'e ve **Dr. Ali Fazıl Anıl**'a ve **Kutay Demirel**'e teşekkür ederim.

Tez dönemim boyunca bana destek olan Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndaki çalışma arkadaşlarıma, her zaman ve her koşulda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Acinetobacter baumannii	2
2.1.1 Tarihçe ve Taksonomisi	2
2.1.2 Morfolojik ve Metabolik Özellikleri.....	3
2.1.3 Epidemiyolojisi	5
2.1.4 Virülansı ve Patogenezi	5
2.1.5 Risk Faktörleri ve Enfeksiyonları	7
2.1.6 Tedavi.....	7
2.1.6.1 β -laktamlar ve β -laktamaz inhibitörleri.....	8
2.1.6.2 Aminoglikozidler	8
2.1.6.3 Tigesiklin	9
2.1.6.4 Kolistin (Polimiksin E)	9
2.1.6.5 Tedavide yeni yaklaşımlar	10
2.1.7 Laboratuvar Tanısı	10
2.1.8 <i>Acinetobacter baumannii</i> 'de Antibiyotik Direnç.....	12
2.1.9 Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları	13
2.1.9.1 Karbapenem Direnci:	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması	18
3.1.1 DNA İzolasyonu.....	18
3.1.2 Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri.....	19
3.1.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu Uygulamaları	20
3.1.4. Agaroz Jel Elektroforezi	23
4.BULGULAR	24
4.1. İzolatların Genel Özellikleri.....	24

4.2 OXA-23 Direnç Genin Varlığı.....	26
4.3 OXA-24 Direnç Geninin Varlığı.....	26
4.4 OXA-58 Direnç Geninin Varlığı.....	27
5.TARTIŞMA	29
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR	35

ÖZET

RETROSPEKTİF OLARAK *ACINETOBACTER BAUMANNI* KLİNİK İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN BELİRLENMESİ VE DİRENÇ GENLERİ VARLIĞININ GÖSTERİLMESİ

Acinetobacter cinsi bakteriler, ilk olarak 1911 yılında Beijerinck tarafından toprak örneklerinden izole edilmiş ve başlangıçta *Micrococcus calcoaceticus* olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu cins, 1954 yılında Brisou ve Prévot tarafından morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine dayanarak Gram negatif, hareketsiz, pigment üretmeyen, spor oluşturmayan, zorunlu aerobik ve non-fermentatif kokobasiller olarak sınıflandırılmıştır. “*Acinetobacter*” adı, Yunanca “hareketsiz” anlamına gelen “akinetos” kelimesinden türetilmiştir.

Acinetobacter spp., doğada yaygın olarak bulunmakta olup, toprak, su ve diğer çevresel ortamlarda yaşamlarını sürdürebilirler. Özellikle *Acinetobacter baumannii*, hastane ortamlarında cansız yüzeylerde uzun süre canlı kalabilme özelliği nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonların önemli etkenlerinden biri haline gelmiştir. Bu bakteriler, bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde; uzun süreli yoğun bakım yatışları, mekanik ventilatör desteği, invaziv işlemler (kateter, trakeostomi vb.) ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi risk faktörlerinin varlığında fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

Klinik açıdan, *A. baumannii* sıklıkla pnömoni, sepsis, yara enfeksiyonları, menenjit ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarına yol açar. Giderek artan antibiyotik direnç profili ve çevresel dayanıklılığı nedeniyle, bu patojen günümüzde küresel ölçekte sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda öncelikli tehditlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuş, bu da tedavi yaklaşımlarını zorlaştırmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter*, Antibiyotik direnci, Enfeksiyon

ABSTRACT

RETROSPECTIVE DETERMINATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES AND DETECTION OF RESISTANCE GENES IN CLINICAL ISOLATES OF *ACINETOBACTER BAUMANNII*

The genus *Acinetobacter* was first isolated from soil samples by Beijerinck in 1911 and initially identified as *Micrococcus calcoaceticus*. In 1954, Brisou and Prévot reclassified this group as Gram-negative, non-motile, non-pigmented, non-spore-forming, strictly aerobic, and non-fermentative coccobacilli, based on morphological and biochemical characteristics. The name "*Acinetobacter*" derives from the Greek word *akinetos*, meaning "immobile."

Acinetobacter spp. are widely distributed in nature and can survive in diverse environmental settings such as soil, water, and hospital surfaces. Among these, *Acinetobacter baumannii* has emerged as a clinically significant pathogen due to its ability to persist on inanimate surfaces and cause healthcare-associated infections (HAIs). It primarily affects immunocompromised patients, particularly those admitted to intensive care units, undergoing mechanical ventilation, or subjected to invasive procedures like catheterization and tracheostomy.

Clinically, *A. baumannii* is associated with a range of opportunistic infections including pneumonia, sepsis, wound infections, meningitis, and catheter-associated urinary tract infections. Due to its increasing antibiotic resistance and environmental resilience, *A. baumannii* has become a major global threat in nosocomial infections. The widespread and inappropriate use of broad-spectrum antibiotics has facilitated the emergence and dissemination of multidrug-resistant strains, posing significant challenges for treatment and infection control strategies.

Keywords: *Acinetobacter*, Antibiotic resistance, Infection

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

MLST	: Çok Lokuslu Dizi Tipleme
ACB kompleksi	: <i>Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii</i> kompleksi
NCBI	: Uluslararası Taksonomik Veri Bankası
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
KKA	: Koyun Kanlı Agar
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards (Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi)
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
OmpA	: Dış zar proteini A
LPS	: Lipopolisakkarit
GSBL	: Geniş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Koyun kanlı agar besiyerinde <i>Acinetobacter baumannii</i> kolonileri.....	4
Şekil 2.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> üreme fazları.....	11
Şekil 3.1. Sol görsel kanlı agar besiyeri sağ görsel EMB besiyeri.....	18
Şekil 3.2. DNA İzolasyon aşaması şematik görüntü.....	19
Şekil 3.3. PZR aşaması	21
Şekil 3.4. Bir hasta için kullanılan miktarlar.....	22
Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların kadın ve erkek olarak dağılımı.....	24
Şekil 4.2. <i>A.baumannii</i> izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı	25
Şekil 4.3. <i>A.baumannii</i> izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı.....	25
Şekil 4.4 37-54nolu izolatların OXA-23 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü.....	26
Şekil 4.5 36-50 nolu izolatların OXA-24 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü....	27
Şekil 4.6 85-100 nolu izolatların OXA-24 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsü.....	27

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. <i>Acinetobacter</i> cinsinin taksonomisi.....	3
Tablo 2.2. <i>A. baumannii</i> karbapenem direncinden sorumlu mekanizmalar.....	14
Tablo 2.3. <i>A.baumannii</i> türünde bulunan klinik açıdan anlamlı karbapenemazlar.....	15
Tablo 3.1 Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri.....	20
Tablo 3.2. PZR aşamasında kullanılan miktarlar.....	21
Tablo 3.3. Her hasta için kullanılan PCR karışımı.....	22
Tablo 3.4. PZR uygulamasında, termal döngü cihazının amplifikasyon koşulları:.....	22

1.GİRİŞ

Acinetobacter cinsi; Gram negatif, aerobik, hareketsiz, oksidaz negatif ve fermentatif olmayan kokobasillerden oluşur. Bu cins içerisinde, toprak ve su gibi çevresel ortamlarda yaygın olarak bulunan ve klinik açıdan en önemli tür *Acinetobacter baumannii*'dir (Brady ve ark., 2023).

Acinetobacter baumannii, başta pnömoni, sepsis, endokardit, osteomyelit, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları ile yara ve yumuşak doku enfeksiyonları olmak üzere birçok nozokomiyal enfeksiyona neden olan önemli bir patojendir. Enfeksiyonlar genellikle hastane ortamında gerçekleşen kolonizasyon ve yayılım sonrasında ortaya çıkar. Artan virülansı ve çoklu antibiyotik direnci nedeniyle bu bakteri, günümüzde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Brady ve ark., 2023; Ramirez ve ark., 2020).

Son yıllarda, *A. baumannii*'nin çoklu ilaç dirençli izolatları, özellikle antimikrobiyal ajanların yaygın ve kontrolsüz kullanımıyla birlikte artış göstermiştir. Bu durum, enfeksiyonların tedavisini güçleştirmekte ve klinik yönetimi zorlaştırmaktadır. Özellikle karbapenemlere karşı gelişen direnç, bir izolatın yüksek düzeyde dirençli kabul edilmesi için tek başına yeterli görülmektedir (Poirel & Nordmann, 2006).

Karbapenem direnci ilk olarak 1990'lı yıllarda enterik bakterilerde önem kazanmış, ardından *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi non-fermenter olmayan Gram negatif bakterilerde de yaygın olarak tanımlanmıştır. Günümüzde, Gram negatif bakterilerdeki karbapenem direnci küresel ölçekte hızla artmakta ve ciddi bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır (Nordmann & Poirel, 2019; Nguyen & Joshi, 2021).

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Acinetobacter baumannii

2.1.1 Tarihçe ve Taksonomisi

Acinetobacter cinsinin taksonomik sınıflandırması ve evrimi, günümüzde hâlâ bazı belirsizlikleri ve tartışmaları içermektedir. Bu bakteriler ilk olarak 1911 yılında Hollanda'lı mikrobiyolog Martinus Willem Beijerinck tarafından, kalsiyumla zenginleştirilmiş bir besiyeri kullanılarak toprak örneklerinden izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmıştır (Beijerinck, 1911; Castro-Jamies, S., ve ark., 2020).

1954 yılında Brisou ve Prévot tarafından yapılan çalışmalar, bu mikroorganizmaların morfolojik ve fizyolojik özelliklerine dayanarak yeni bir taksonomik düzenleme yapılmasına yol açmış ve *Acinetobacter* cinsi bu tarihte ilk kez sistematik olarak tanımlanmıştır. Cins adı, Yunanca'da "hareketsiz" anlamına gelen akinetos kelimesinden türetilmiştir (Brisou & Prévot, 1954).

Takip eden yıllarda yapılan araştırmalarla birlikte, 1964 yılında Baumann ve arkadaşları bu bakterilerin fenotipik özelliklerini ayrıntılı olarak tanımlamış; 1970 yılında ise *Moraxella* ve ilişkili türlerin sınıflandırılmasından sorumlu taksonomi alt komitesi, bu çalışmaları temel alarak *Acinetobacter* cinsini resmi olarak kabul etmiştir (Baumann ve ark., 1964; Lessel, 1971).

1986 yılında Bouvet ve Grimont, DNA–DNA hibridizasyon tekniklerini kullanarak *Acinetobacter* türleri arasında genetik temelli 12 farklı DNA grubunu (genomik tür) tanımlamış ve bu bulgular, cinsin moleküler düzeyde daha net sınıflandırılmasına öncülük etmiştir (Bouvet & Grimont, 1986).

Fenotipik benzerlikler nedeniyle birbirinden ayrılması güç olan *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, genomik tür 3 ve genomik tür 13TU gibi dört tür, “*Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* kompleksi” (ACB kompleksi) olarak gruplandırılmıştır. Bu kompleks içinde *A. baumannii*, hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı ciddi enfeksiyonlardan sorumlu önemli

bir patojen olarak öne çıkarken; *A. calcoaceticus*'un klinik önemi daha sınırlı kalmıştır (Peleg ve ark. 2008).

Günümüzde moleküler tiplendirme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, *Acinetobacter* türlerinin sınıflandırılmasında çok lokuslu dizi tiplendirme (MLST) gibi yöntemler yaygın şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, Pasteur MLST şemasıyla yapılan yakın tarihli bir çalışmada 72 farklı *Acinetobacter* türü tanımlanmış ve bu durum cins içindeki genetik çeşitliliğin sanılandan daha fazla olduğunu göstermiştir (Migliaccio ve ark., 2023).

Ayrıca, Uluslararası Taksonomik Veri Bankası (NCBI Taxonomy Database) gibi güncel biyoinformatik platformlar sayesinde yeni genomik türlerin tanımlanmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu kapsamda, modern taksonomik sınıflandırma sistemleri filogenetik analiz, ortolog gen kümelemeleri ve genom bazlı mesafe analizleri gibi tekniklerle desteklenmektedir (Schoch ve ark., 2020).

Tablo 2.1. *Acinetobacter* cinsinin taksonomisi (Schoch CL ve ark., 2020)

Alem:	Bakteri
Şube:	<i>Pseudomonadota</i>
Sınıf:	<i>Gamma Proteobacteria</i>
Takım:	<i>Moraxellales</i>
Familya:	<i>Morexellaceae</i>
Cins:	<i>Acinetobacter</i>

2.1.2 Morfolojik ve Metabolik Özellikleri

Acinetobacter cinsi; Gram negatif, zorunlu aerob, hareketsiz, fermentasyon yapmayan, katalaz pozitif ve oksidaz negatif özellikler gösteren bakterilerdir. Bu mikroorganizmalar %39 ila %47 arasında değişen DNA G+C içeriğine sahiptir. Morfolojik olarak kısa ve çomak biçiminde görülmektedirler. *Acinetobacter* türleri, üreme fazlarına bağlı olarak morfolojik farklılıklar gösterebilir; logaritmik fazda tipik Gram negatif basil formunda izlenirken, durağan fazda kok ya da

kokobasil şeklinde görünebilirler. Bu nedenle, Gram boyama ile elde edilen mikroskopik bulgular zaman zaman yanıltıcı olabilmektedir (Murray, P. R., 2021); (Peleg AY ve ark., 2008).

Acinetobacter türleri, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan koyun kanlı agar gibi katı besiyerlerinde 37°C’de inkübe edildiklerinde iyi şekilde üreme gösterebilmektedirler. *A. baumannii* türü ise bu sıcaklığa ek olarak 41°C ve 44°C gibi daha yüksek sıcaklıklarda da gelişme gösterebilmektedir. Bu bakteriler, besiyerlerinde genellikle pürüzsüz, bazen mukoid yapıda ve grimsi beyaz renkte koloniler oluşturabilmektedirler. İzolatların büyük bölümü MacConkey agarda soluk pembe renkte koloniler geliştirirken, *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* kompleksi dışındaki bazı türler bu ortamda üremeyebilir. Ayrıca, *A. haemolyticus* ve henüz tam olarak tanımlanmamış bazı türlerin koyun kanlı agarda hemolitik aktivite sergilediği bilinmektedir (Peleg AY ve ark., 2008); (Carroll ve ark., 2020).



Şekil 2.1 Koyun kanlı agar besiyerinde *Acinetobacter baumannii* kolonileri (Darling, E. H ve Paterson, D. L, 2013).

Acinetobacter türleri, çevresel koşullara dayanıklılığı sayesinde daha uzun hayatta kalma kapasiteleriyle dikkat çekmektedirler. Biyofilm oluşturma özellikleriyle ve farklı karbon kaynaklarını kullanabilmelerine olanak tanıyan çeşitli metabolik adaptasyonları sayesinde hem çeşitli ortamlarda uzun süre varlıklarını sürdürebilirler hem de özellikle hastane enfeksiyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu özellikler, onların çevresel koşullara dayanıklılığını ve patojen potansiyellerini artıran temel faktörlerdendir (Chen ve ark., 2020).

2.1.3 Epidemiyolojisi

Acinetobacter baumannii, nemli toprak, bataklık, gölet, su arıtma tesisleri, balık çiftlikleri ve atık su gibi çeşitli nemli çevre koşullarında saprofit olarak yaşayabilen bakterilerdir. Minimal besin ihtiyaçları ve çevresel streslere karşı dirençli yapıları sayesinde, kuru ve inaktif yüzeylerde uzun süre (yaklaşık beş aya kadar) canlılıklarını sürdürebilirler. Bu adaptasyon yetenekleri, hem insanlarda hem de hastane ortamlarında, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, kolayca kolonize olmalarına ve salgınlara yol açmalarına zemin hazırlamaktadır (Atrouni A Al ve ark., 2016). *Acinetobacter*, insan vücudunda cilt yüzeyi, açık yaralar, solunum yolları ve gastrointestinal sistem gibi bölgelerde kolonizasyon gösterebilmektedir (Albrecht MA ve ark., 2006).

2.1.4 Virülansı ve Patogenezi

Acinetobacter baumannii, özellikle yoğun bakım ünitelerinde fırsatçı enfeksiyonlara yol açan, çevresel dayanıklılığı yüksek ve çoklu ilaca direnç geliştirme kapasitesine sahip bir bakteridir (Lee ve ark., 2017). Bu patojenin hastalık oluşturma kapasitesi, başlıca virülans faktörleri olan dış zar proteinleri, kapsül yapısı, demir kazanım sistemleri, biyofilm üretimi, sekresyon sistemleri ve quorum sensing gibi mekanizmalarla ilişkilidir (Geisinger & Isberg, 2015).

Dış zar proteini A (Bakteri ayrıca, insan transferrin ve laktoferrininden demir elde etmeyi sağlayan özel reseptör sistemlerine sahiptir (Tian ve ark., 2016).

Biyofilm oluşturma kapasitesi, *A. baumannii*'nin hem çevresel yüzeylerde kalıcılığı hem de tıbbi cihazlar üzerindeki kolonizasyonu açısından kritik bir virülans faktörüdür. Biyofilmler, antibiyotik penetrasyonunu kısıtlayarak tedaviye dirençli kronik enfeksiyonlara zemin hazırlar (Mancilla-Rojano ve ark., 2019). Özellikle kateter, endotrakeal tüp ve idrar sondası gibi invaziv araçlar bakterinin biyofilm yoluyla tutunmasına olanak tanır.

Tip II ve Tip VI sekresyon sistemleri, konak hücrelerine karşı toksik proteinlerin salınımını düzenler. Tip VI sistemin özellikle interbakteriyel rekabette üstünlük sağladığı, böylece bakterinin hastane ortamındaki diğer mikroorganizmalarla mücadelesinde avantaj kazandığı bilinmektedir (Weber ve ark., 2016). Tip II sistem ise hemolizin ve proteaz gibi dışsal enzimlerin salgılanmasında rol alır (Weber ve ark., 2016).

Quorum sensing (QS) mekanizması, bakterinin hücre yoğunluğunu algılayarak virülans faktörlerinin ekspresyonunu düzenlemesini sağlar. Bu sistem aracılığıyla biyofilm oluşumu, motilite, antibiyotik direnci ve sekresyon sistemi aktivasyonu gibi süreçler koordine edilir (Bhargava ve ark., 2021). *A. baumannii*, homoserin lakton temelli QS sinyal molekülleri üretmektedir ve bu sistemin inaktivasyonu, bakterinin patojenitesini azaltmaktadır (Bhargava ve ark., 2021).

Ek olarak, lipopolisakkarit (LPS) yapısı da patogeneizde önemli rol oynar. LPS'nin lipid A kısmı inflamatuvar yanıtı tetikleyerek konakta doku hasarına yol açabilir (Mukhopadhyay ve ark., 2024). Bununla birlikte, fimbrial yapılar hem cansız yüzeylere hem de konak epitel hücrelerine tutunmada görev alır, böylece enfeksiyonun başlatılması ve kalıcılığı açısından kritik rol oynar (Lee ve ark., 2017).

Bu virülans faktörlerinin sinerjik etkisi, *A. baumannii*'yi dirençli ve ölümcül nozokomiyal patojenlerden biri haline getirmektedir. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda bu faktörler enfeksiyonların şiddetini ve mortalite oranını artırmaktadır (Mancilla-Rojano ve ark., 2019).

OmpA), hem konak hücrelere tutunmada hem de epitel hücrelerde apoptozu indükleyerek invazyonu kolaylaştırmada görev yapar (Nie ve ark., 2020). OmpA, ayrıca konak kompleman sisteminin negatif düzenleyicisi olan faktör H'ye bağlanarak immün yanıtı kaçış sağlar (Nie ve ark., 2020). Bakterinin yüzeyinde bulunan polisakkarit kapsül, fagositozdan kaçınmayı kolaylaştırırken, aynı zamanda kuru çevre koşullarında hayatta kalma avantajı sağlar (Geisinger & Isberg, 2015).

Acinetobacter baumannii, demir sınırlı ortamlarda siderofor üretimi yoluyla demir kazanımını artırarak enfeksiyon bölgelerinde proliferasyonunu sürdürebilir. Bu sideroforlar arasında acinetobactin en karakteristik olanıdır (Tian ve ark., 2016).

2.1.5 Risk Faktörleri ve Enfeksiyonları

Acinetobacter baumannii enfeksiyonları, özellikle uzun süreli tedavi gören ve yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı takip edilen çocuk ve yetişkin hastalarda sıkça görülmektedir. Bu enfeksiyonların gelişiminde başlıca risk faktörleri arasında yakın zamanda geçirilen cerrahi işlemler, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter ya da trakeostomi uygulamaları, enteral/parenteral beslenme kullanımı ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle yapılan tedaviler yer alır (Abarca-Coloma ve ark., 2024).

2.1.6 Tedavi

Küresel tahminlere göre, 2023 yılında antimikrobiyal direnç, enfeksiyonlara bağlı olarak doğrudan 1.27 milyon ölüme neden olmuş ve yaklaşık 4.95 milyon ölüme dolaylı bir risk faktörü olarak rol oynamıştır. (World Health Organization, 2023). *A. baumannii* enfeksiyonlarında artan morbidite ve mortalite oranları hastanelerde uzayan tedavi süreleriyle ilişkilendirilmektedir (Chusri ve ark., 2019).

Acinetobacter baumannii enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanların *in vitro* etkinliği büyük farklılıklar göstermekte olup, gelişen direnç nedeniyle birçok ilacın etkisi azalmıştır. Bu durum, tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Günümüzde tedavide en sık tercih edilen ilaçlar arasında β -laktam antibiyotikler, polimiksinler, tigesiklin ve bu ajanların kombinasyonları yer almaktadır. Son dönemde sefiderokol, sulbaktam-durlobaktam kombinasyonu ve yeni tetrasiklin türevleri gibi ajanların geliştirilmesiyle tedavi olanakları genişlemeye başlamıştır; ancak bu yeni ilaçların etkinliğinin ve güvenliğinin daha güçlü klinik verilerle desteklenmesi gerekmektedir (Bouza E ve ark., 2023).

2.1.6.1 β -laktamlar ve β -laktamaz inhibitörleri

Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler gibi β -laktam antibiyotikler, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde temel rol oynamaktadır. Hem yüksek etkinlikleri hem de güvenli kullanımları sayesinde bu antibiyotikler tedavide ön plana çıkmıştır. Karbapenemler, en geniş spektrumlu β -laktamlar olarak, artan antibiyotik direnci karşısında ciddi *A. baumannii* enfeksiyonlarında daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, karbapenemlere karşı gelişen direnç oranlarının yükselmesi, klinik uygulamada önemli bir sorun haline gelmiştir (Aurilio, C. ve ark., 2022).

Meropenem ve imipenem gibi bazı karbapenemler, duyarlı *Acinetobacter* türlerine karşı oldukça güçlü bakterisidal etki göstermektedir (Thacharodi, A. ve ark., 2024). Karbapenemlerin etkinliği, serumdaki ilaç düzeyinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) üzerinde kalma süresine bağlı olarak artmaktadır. Bu yüzden, uzatılmış infüzyon yöntemleri kullanılarak MİK'nin üzerinde kalınan sürenin uzatılması, özellikle dirençli bakterilere karşı tedavi başarısını önemli ölçüde iyileştirebilmektedir (Chong, K. C. ve Jia, K. M., 2021).

Ampisilin-sulbaktam kombinasyonu, β -laktam- β -laktamaz kombinasyonu olarak tedavide kullanabilmektedir. Sulbaktam bileşeni beta-laktamaz inhibitör aktivitesine sahip bir β -laktam iken, ampisilinin yokluğunda dahi *Acinetobacter*'e karşı mükemmel bakterisidal etki göstermektedir. Sulbaktamın bu özgün etki mekanizması, diğer β -laktam antibiyotiklere ve karbapenemlere karşı direnç gelişme bile etkinliğini sürdürbilmesini sağlamaktadır (Fishbain J ve Peleg AY, 2010).

2.1.6.2 Aminoglikozidler

Tobramisin, amikasin ve gentamisin gibi aminoglikozidler, genellikle *Acinetobacter* türlerine karşı *in vitro* etkinlik göstermektedir. Ancak, idrar yolu enfeksiyonları dışındaki enfeksiyonlar için mevcut veriler sınırlıdır ve bu nedenle, aminoglikozidlerin kullanıldığı takdirde bir kombinasyon tedavisinin parçası olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Yüksek direnç oranları ve potansiyel

toksosite riskleri nedeniyle, aminoglikozidlerin ampirik tedavide kullanılmaması ve uzun süreli kullanımından kaçınılması gerekmektedir (Aliakbarzade K ve ark.,2014; Fishbain J ve Peleg AY, 2010).

2.1.6.3 Tigesiklin

Dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir başka ajan ise minosiklin türevi olan tigesiklidir. Ribozomlara bağlanarak etkisini gösteren tigesiklin, geniş spektrumlu bir antibiyotik olup özellikle tetrasiklinlere dirençli mikroorganizmalara karşı aktivite göstermektedir. Tigesiklinin, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* gibi Gram negatif patojenlere karşı laboratuvar ortamında etkili olduğu kanıtlanmıştır; ancak alt solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlarda klinik deneyimlerin sınırlı olması, bu ajanın tek başına kullanımına dair tereddütlere neden olmaktadır (Gordon ve Wareham,2009; Ni W ve ark., 2016).

2.1.6.4 Kolistin (Polimiksin E)

Kolistin, bakteriyel hücre zarlarını bozarak hücre ölümüne yol açan ve kolistine dirençli olmayan *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan önemli bir seçenektir. Antimikrobiyal spektrumu sınırlı olan kolistin, özellikle çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilere karşı *in vitro* etkinlik göstermektedir. Polimiksinler, *Enterobacteriaceae* ailesinin çoğu üyesine karşı bakterisidal etki gösterir. Son yıllarda florokinolonlar, aminoglikozidler ve tüm β -laktam grubu antibiyotiklere karşı dirençli Gram negatif patojenlerin hızla artması, toksisite nedeniyle kullanımı azalmış olan kolistinin yeniden terapötik bir seçenek olarak gündeme gelmesine neden olmuştur. Çeşitli çalışmalar, karbapenem direncinin yaygınlaştığını ve tigesiklinin birçok ülkede ruhsatlı olmaması nedeniyle, kolistinin çoklu ilaç dirençli bakterilere karşı etkin tek tedavi ajanı olarak kullanıldığını bildirmektedir. Ancak kolistine karşı da zamanla direnç gelişmeye başlamıştır (Mousavi ve ark., 2025).

2.1.6.5 Tedavide yeni yaklaşımlar

Acinetobacter baumannii, özellikle karbapenemlere karşı geliştirdiği direnç nedeniyle son yıllarda ciddi bir tedavi sorunu haline gelmiştir. Geleneksel antibiyotiklerin etkinliğinin azalması, yeni antimikrobiyal ajanlara ve alternatif tedavi stratejilerine olan ihtiyacı artırmıştır. Bu bağlamda, siderofor yapılı bir sefalosporin olan sefidrokol demir taşıma sistemlerini kullanarak bakteriyel hücreye aktif giriş yapması sayesinde dirençli suşlara karşı güçlü bir *in vitro* etki göstermiştir ve çeşitli ülkelerde ciddi enfeksiyonların tedavisinde onay almıştır. Ayrıca, klasik beta-laktam antibiyotiklerden sulbaktamın yeni bir beta-laktamaz inhibitörü olan durlobaktam ile kombinasyonu (sulbactam/durlobactam) karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı etkili bulunmuş ve 2023 yılında FDA onayı almıştır (McLeod ve ark., 2023).

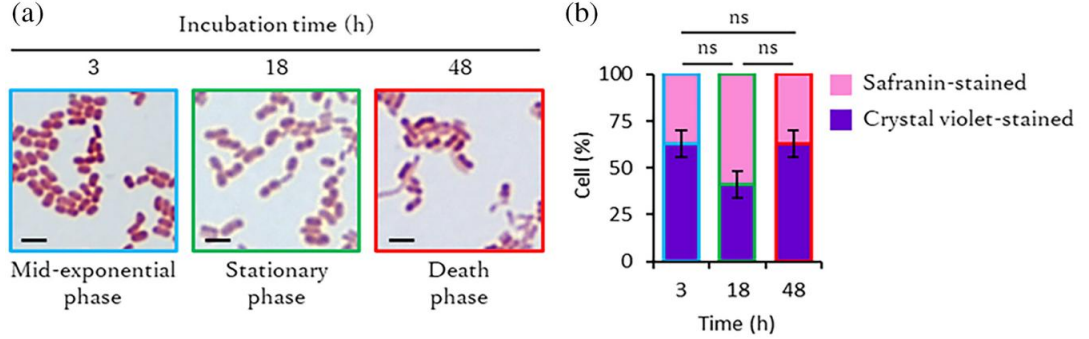
Bunlara ek olarak, ilaç keşif platformları ile tanımlanan dar spektrumlu yeni antibiyotik adaylarından biri olan abaucin, ön sonuçlara göre sadece *A. baumannii*'ye özgü hedeflere bağlanarak etkili olmakta ve normal flora üzerindeki baskıyı en aza indirmeyi amaçlamaktadır (Stokes ve ark., 2023). Ayrıca, eravasiklin ve minosiklin gibi yeni jenerasyon tetrasiklin türevleri de *A. baumannii*'ye karşı kullanılmakta olup, özellikle komplike karın içi enfeksiyonlarda alternatif tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir (Zhanel ve ark., 2021).

Tüm bunların yanında, bakteriyofaj temelli tedaviler de çoklu dirençli suşlara karşı seçici bakterisidal aktivitesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Fajların antibiyotiklerle birlikte sinerjik etki gösterdiği ve biyofilmleri hedefleyebildiği gösterilmiştir (Abdelkader ve ark., 2022). Günümüzde bu yaklaşımlar klinik deneyler ve vaka temelli çalışmalar düzeyinde olsa da, gelecekte dirençli enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynaması beklenmektedir.

2.1.7 Laboratuvar Tanısı

Acinetobacter türleri, Gram negatif, kısa ve dolgun kokobasiller olup genellikle 1.0–2.5 µm boyutlarındadır. Üremenin logaritmik fazında gram boyama yapıldığında, bakteri tek bir basil şeklinde görülürken, duraklama fazında çiftler

halinde veya değişken uzunluktaki kokobasil formunda bulunurlar (Jung ve Park, 2015).



Şekil 2.2 *Acinetobacter baumannii* üreme fazları (Canciello ve ark., 2023)

Kanlı agar besiyerinde 37°C'de 18–24 saat inkübe edilen *Acinetobacter* kolonileri, normal boyutlarda ve renksiz, pürüzsüz ya da mukoid görünümündedir ve çapları 1-2 mm arasında değişmektedir. Eozin Metilen Blue agar üzerinde koloniler mavimsi-gri renkte olup, MacConkey agar üzerinde ise renksiz veya hafif pembemsi renk gösterirler (Peng Li ve ark., 2015).

Acinetobacter cinsi, zorunlu aerobik, hareketsiz, katalaz pozitif, indol negatif, oksidaz negatif, sitrat pozitif ve G+C içeriği %39-47 arasında olan nonfermentatif bakterilerdir (Abdalla ve ark., 2021). *Acinetobacter* izolatlarının çoğu, nitrati nitrite indirgeyemez. *Acinetobacter*'in hücre duvarı, Gram negatif bakterilere özgüdür. Alkol dekolarizasyonuna karşı dirençli olmaları, bu bakterilerin Gram pozitif kok olarak yanlış tanımlanmasına neden olabilir (Doughari ve ark., 2011).

Acinetobacter'lerin tanımlanmasında, diğer Gram negatif nonfermentatif bakterilerden ayıran özel bir metabolik test bulunmamaktadır. Tanımlama genellikle ticari sistemler aracılığıyla yapılır. *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* gibi birbirine çok benzer ve ilişkili türlerin fenotipik özellikleri üzerinden ayrılması oldukça zordur (Bagudo ve ark., 2020).

Moleküler teknikler, bu türlerin ayırt edilmesinde kullanılmakta olup, tüm bu türler *A. calcoaceticus* - *A. baumannii* kompleksi olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde rutin laboratuvarlarda tür tanımlaması için, manuel yöntemler ve konvansiyonel yöntemler kullanılmakta ayrıca yarı otomatik ve gelişmiş sistemler de tercih edilmektedir. Bu sistemlerde, *A. baumannii*, *Acinetobacter* genomik tür 3 ve

Acinetobacter genomik tür 13 TU genellikle *A. baumannii* olarak tanımlanmaktadır (Villalón-Pérez ve ark., 2024).

Son yıllarda rutin laboratuvarlarda tür tanımlamak için kullanılan bir diğer yöntem ise ‘Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)’dir. MALDI-TOF MS, manuel ve otomatize sistemlere kıyasla daha basit, hızlı ve güvenilir bir tekniktir. Mikrobiyal tanımlamada etkili, doğru ve maliyet açısından uygun bir alternatif yöntem olarak tercih edilmektedir (Bruker ve ark., 2023).

2.1.8 *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnç

Antibiyotik direnci, normalde bakterilerin ölümüne veya çoğalmasının durmasına neden olması beklenen ilaçlara karşı, bakterilerin çeşitli savunma mekanizmaları geliştirerek hayatta kalması olarak tanımlanabilir. Bu dirençli bakteriler, antibiyotiklere duyarlı olan bakterilerin ortadan kalkmasıyla rekabet avantajı kazanarak hızla çoğalır ve yayılır.

Bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmek amacıyla hücre membranlarının geçirgenliğini azaltarak antibiyotiklerin hedef bölgelere ulaşmasını engelleyebilir, genetik mutasyonlar veya translasyon sonrası değişikliklerle antibiyotiklerin etkisinden korunabilir ya da antibiyotikleri hidrolize eden veya kimyasal olarak modifiye eden enzimler üreterek onları işlevsiz hale getirebilir.

Antibiyotiklerin uygunsuz ve kontrolsüz kullanımı, antibiyotik dirençli bakterilerin küresel ölçekte ciddi bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olmuştur. Direnç mekanizmalarının bakteriler arasında kolayca transfer edilebilmesi, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonların görülme sıklığını artırmaktadır. Bu durum, tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve ölümcül enfeksiyonların artışına zemin hazırlamaktadır. Mevcut antibiyotiklere karşı direncin yaygınlaşmasına rağmen, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki yetersizlik büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, mevcut eğilim devam ederse antibiyotik dirençli enfeksiyonlar gelecekte başlıca ölüm nedeni haline gelebilecektir. Hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı, hedef bölge değişiklikleri, porin kanallarının kapanması ve β -laktamaz enzimleriyle antibiyotiğin parçalanması gibi çeşitli direnç mekanizmaları gelişmiştir; özellikle *A. baumannii*'de

en yaygın mekanizma, β -laktam halkasının β -laktamaz enzimleriyle hidrolize edilmesidir.

A.baumannii'de gözlenen direnç, OXA-23, OXA-24/40, OXA-51 ve OXA-58 olmak üzere 4 ana OXA karbapenemaz grubuyla ilişkilendirilmiştir. Bu bakteri, doğal olarak OXA tipi enzimler üreterek birçok antibiyotiğe karşı doğuştan direnç göstermektedir. Özellikle ciddi enfeksiyonlara yol açması ve tedavisinde genellikle son çare olarak β -laktam antibiyotiklerin kullanılması nedeniyle *A. baumannii* önemli bir patojen olarak kabul edilir. Ancak OXA-23 ve OXA-24/40 üretimi, tedavi sürecini ciddi şekilde zorlaştırmaktadır. Direnç gelişimi esas olarak porin kanallarının kaybı ve karbapenemaz üretimi gibi mekanizmalarla açıklanmaktadır (Lasarte-Monterrubbio ve ark., 2022; Suay-García ve ark., 2019).

2.1.9 Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Acinetobacter baumannii, sahip olduğu çeşitli virülans faktörleri ve çoklu antibiyotik direnç mekanizmaları nedeniyle sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak kabul edilmektedir. Bu bakterinin direnç mekanizmaları arasında β -laktamaz üretimi, aminoglikozid modifiye edici enzimler, eflüks pompaları, dış membran geçirgenliğinde azalma ve antibiyotik hedef bölgelerinde meydana gelen yapısal değişiklikler yer almaktadır. Özellikle β -laktam antibiyotiklere karşı, β -laktamaz enzimlerinin etkisi belirgin olup, bu enzimler A, B, C ve D olmak üzere dört moleküler sınıfta toplanmaktadır. Ayrıca, eflüks pompaları imipenem ve tigesiklin gibi antibiyotiklere karşı dirençte rol oynarken, porin kaybı ve lipopolisakkarit yapısındaki değişiklikler de kolistin gibi ajanlara karşı direnç gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu çok yönlü direnç mekanizmalarının bir arada bulunması, *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta ve mevcut antibiyotik seçeneklerini ciddi şekilde sınırlamaktadır (Lee ve ark., 2017; Lin, 2014).

2.1.9.1 Karbapenem Direnci:

Karbapenemler, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı güçlü etkinlik göstermeleri ve geniş spektrumlu aktiviteleri nedeniyle nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde kritik bir yere sahiptir. Özellikle kritik hastalarda, çoklu

ilaca dirençli organizmaların, başta *Acinetobacter baumannii* olmak üzere, neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde son çare antibiyotiklerden biri olarak kullanılmaktadır. Ancak, dünya genelinde karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının artması, bu patojenin halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit haline gelmesine yol açmıştır. Bu nedenle, *A. baumannii* enfeksiyonlarıyla mücadelede etkili yeni tedavi ve kontrol yöntemleri geliştirebilmek için hem patojenin hem de direnç mekanizmalarının detaylı şekilde anlaşılması büyük önem taşımaktadır (Pogue ve ark.,2013; Papp-Wallace KM ve ark., 2011).

Acinetobacter baumannii'de karbapenem direnci, hem enzimatik hem de enzimatik olmayan mekanizmalarla gelişmekte olup, genellikle bu mekanizmaların bir arada bulunması direnç oluşumunu güçlendirmektedir. Başlıca direnç yolları arasında β -laktamaz üretimi, dış membran geçirgenliğinde azalma, eflüks pompalarının aktivasyonu ve penisilin bağlayan proteinlerde (PBP) meydana gelen yapısal değişiklikler yer almaktadır (Pogue ve ark., 2013).

Tablo 2.2 *A. baumannii* karbapenem direncinden sorumlu mekanizmalar. PBP: penisilin bağlayan protein (Nowak P, Paluchowska P. 2015).

Karbapenemaz Direnç Mekanizmaları:

Beta-laktamaz Sentezi

Dışa Atım(Efflux) Pompaları

Membran Geçirgenliğinde Azalma

PBP Yapısında Değişiklik

A. baumannii'de karbapenem direnci, enzimatik ve enzimatik olmayan çeşitli mekanizmalarla gelişmektedir. Enzimatik olmayan direnç yolları arasında, PBP'lerdeki yapısal değişiklikler, dış membran porinlerinin (özellikle CarO) ekspresyonunun azalması ve eflüks pompalarının aktivasyonu yer alır. Bu mekanizmalar, antibiyotiklerin hücreye girişini azaltarak veya hücre dışına atımını artırarak etkinliklerini sınırlar (Nowak ve Paluchowska, 2015; Hsu ve ark., 2017; Lee ve ark., 2017).

Enzimatik direnç ise esas olarak karbapenemaz enzimlerinin üretimiyle sağlanır. Bu enzimler β -laktam halkasını parçalayarak antibiyotiği etkisiz hale getirir. Ambler sınıflandırmasına göre A, B, C ve D gruplarına ayrılan bu enzimler arasında

A. baumannii'de en yaygın olanı D sınıfı OXA tipi karbapenemazlardır. Metallo- β -laktamazlar (MBL'ler) ise daha güçlü hidrolitik aktiviteye sahip olmalarına rağmen daha az görülmektedir (D'Souza ve ark., 2019).

Tablo 2.3 *A.baumannii* türünde bulunan klinik açıdan anlamlı karbapenemazlar (Nowak P ve Paluchowska P, 2015; D'Souza R ve ark.,2019).

Karbapenemaz Grupları	Karbapenemaz Genleri
SINIF A	KPC(<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemases) GES(Guiana extended spectrum beta-lactamase)
SINIF B	IMP (imipenemase) VIM(Verona integron encoded metallo-beta lactamase) SIM(Seoul imipenemase) NDM(New Delhi metallo beta-lactamase)
SINIF D	OXA-51 benzeri OXA-23 benzeri OXA-40/24 benzeri OXA-58 benzeri OXA-143 benzeri OXA-48 benzeri

A sınıfı beta-laktamazlar; penisilin, sefalosporin, monobaktam ve karbapenem gibi antibiyotiklere karşı dirençte rol oynayan serin temelli enzimlerdir. Bu enzimler, dar spektrumlu formlardan nokta mutasyonlar yoluyla geniş spektrumlu beta-laktamazlara (GSBL) dönüşebilir. GSBL'ler, geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilmekte ve genellikle plazmidler aracılığıyla taşınarak yayılmaktadır. Bu sınıfta yer alan en önemli karbapenemazlar arasında *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları (KPC) ve GES (Guiana extended-spectrum) enzimleri öne çıkar (Kyriakidis ve ark., 2021; Nowak & Paluchowska, 2015).

B sınıfı beta-laktamazlar, aktif bölgelerinde serin yerine genellikle çinko içeren ve çinko bağımlı enzimlerdir. Bu nedenle EDTA gibi metal şelatörleriyle inhibe edilebilirler. MBL (Metallo- β -laktamaz)'ler, penisilin, sefalosporin ve karbapenemler dahil olmak üzere pek çok beta-laktam antibiyotiği hidrolize eder ve mevcut beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarsızdır. Gram negatif bakterilerde, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve

Enterobacterales türlerinde yaygın olarak bulunurlar (Fiett ve ark., 2006; Nowak & Paluchowska, 2015).

Metallo- β -laktamaz'lar amino asit dizilimlerine ve metal iyonu gereksinimlerine göre B1, B2 ve B3 olmak üzere üç alt gruba ayrılır. B1 ve B3 grupları geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı etkili olurken, B2 grubu özellikle karbapenemleri hedef alır. Klinik açıdan en önemli B1 grubu enzimler arasında IMP, VIM, NDM ve SIM yer alır. *A. baumannii*'de OXA tipi enzimler kadar yaygın olmamakla birlikte, IMP, VIM, SIM ve NDM gibi MBL'ler karbapenemlere karşı daha güçlü bir direnç sağlar (Palzkill ve ark., 2013; Cornaglia ve ark., 2011).

C sınıfı beta-laktamazlar, *A. baumannii*'de doğal olarak bulunan ve genellikle sefalosporinaz aktivitesi gösteren enzimlerdir. Doğrudan karbapenemaz aktivitesi olmamakla birlikte, porin değişiklikleri gibi diğer direnç mekanizmalarıyla birlikte etki göstererek karbapenem duyarlılığını azaltabilirler. *A. baumannii*'de ampC gen ekspresyonu genellikle indüklenebilir değildir; ancak ISAbal gibi yerleştirme dizilerinin promotor görevi görmesiyle genin aşırı ekspresyonu seftazidim direncine yol açabilir. Bununla birlikte, ampC geninin tek başına aşırı ekspresyonu karbapenem direncinde belirleyici bir faktör olarak kabul edilmemektedir (Pogue ve ark., 2013).

OXA-23 benzeri beta laktamazlar:

Karbapenemaz aktivitesine sahip bir D sınıfı beta-laktamaz olan OXA-23, ilk kez İskoçya'nın Edinburgh kentinde tanımlanmıştır. Bu enzim, karbapenemleri etkili şekilde hidrolize etme yeteneğiyle diğer CHDL (Karbapenem hidrolize eden D sınıfı β -laktamazlar)'lardan ayrılmaktadır. Günümüze kadar OXA-23 benzeri gruba ait 19 farklı enzim tanımlanmış olup, bu enzimlerin çoğunun *A. baumannii* izolatlarında hem kromozomal hem de plazmid üzerinde yer aldığı belirlenmiştir. Söz konusu karbapenemazlar, özellikle plazmidler aracılığıyla yatay gen transferiyle yayılma eğilimindedir. ISAbal isimli insersiyon dizisinin sıklıkla blaOXA-23 geninin hemen yakınında bulunması, bu dizinin gen ekspresyonunu düzenleyici bir işlev üstlendiğini düşündürmektedir. (Turton JF ve ark., 2006).

OXA-23 genini taşıyan suşlar üzerinde yapılan klonal düzeydeki çalışmalar, bu genin tek başına karbapenem direncini sağlamada yeterli olduğunu

göstermektedir. Ancak daha yüksek düzeyde direnç, OXA-23 enziminin yanı sıra RND (Direnç-Düğümleme-Bölünme ailesi) ailesine ait AdeABC efflux pompası gibi ek direnç mekanizmalarının birlikte bulunmasıyla mümkün olmaktadır (Nowak P ve Paluchowska P, 2015; Evans BA, ve Amyes SGB, 2014).

OXA-24 benzeri beta laktamazlar:

OXA tipi beta-laktamazlar arasında en yaygın olanı, *A. baumannii*'ye özgü ve kromozomal olarak kodlanan OXA-51 ailesidir. Araştırmalar, OXA-51 enziminin karbapenemlere karşı düşük bağlanma yeteneği nedeniyle katalitik aktivitesinin zayıf olduğunu ortaya koymuştur. Bu zayıflığın sebebi, enzimin aktif bölgesinde karbapenem molekülüne karşı oluşan geçici bir yapısal engeldir. Ancak, bu bölgeye eklenen bir amino asit, yapısal engeli kaldırarak enzimin karbapenemlere olan bağlanma afinitesini yaklaşık 10 kat artırmakta ve böylece antibiyotik direncini büyük oranda yükseltmektedir. Bu durum, OXA-51'in tek bir amino asit değişikliğiyle güçlü bir karbapenemaz haline gelebileceğini ve yakın gelecekte *A. baumannii*'de ciddi bir direnç faktörü olabileceğini göstermektedir. (Evans BA ve Amyes SGB, 2014).

OXA-58 benzeri beta laktamazlar:

Bu grubun ilk temsilcisi, Fransa-Toulouse'daki bir hastaneden elde edilen karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatından izole edilmiştir. OXA 58'in analizi, *A. baumannii*'deki diğer OXA tipi enzimlerle kıyaslandığında benzer enzimatik spektrum içinde bulunmuştur. OXA-58 enziminin karbapenemleri düşük seviyede hidrolize ettiği düşünülmeyle birlikte, insersiyon dizileri (örneğin ISAb3, ISAb825) aracılığıyla ekspresyonunun artırılabilirdiği ve bunun *Acinetobacter baumannii*'de karbapenem direncinin gelişimine katkı sağladığı rapor edilmiştir.

Şimdiye kadar, bu türde dört OXA-58 benzeri grup üyesi (OXA-58, OXA-96, OXA-97, OXA 164) tanımlanmıştır ve bu enzimler plazmidler veya kromozomlarda yer almaktadır (Evans BA ve Amyes SGB, 2014).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2017-2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım üniteleri, klinikler ve polikliniklerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen, laboratuvar işlemleri tamamlandıktan sonra gliserollü skim milk içerisinde -80°C'de stoklanarak saklanan 100 adet *Acinetobacter baumannii* suşu incelenmiştir.

Çalışmaya alınacak suşlar stoklardan çıkarılarak %5 Sheep Blood Agar (Becton Dickinson, Amerika) ve Eosin Methylene Blue Agar (Becton Dickinson, Amerika) besiyerlerine pasajlanmıştır.



Şekil 3.1 Sol görsel kanlı agar besiyeri sağ görsel EMB besiyeri

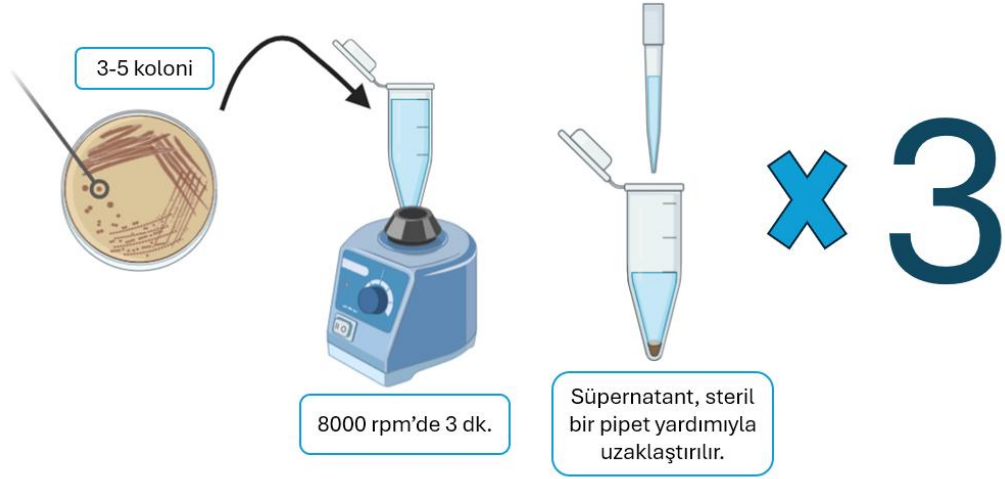
İnkübasyon 37°C'de 24-48 saat süreyle gerçekleştirilmiştir. Üreyen koloniler, Gram boyama özellikleri, koloni morfolojileri açısından değerlendirilmiştir. Her hastadan yalnızca ilk izole edilen *A. baumannii* suşu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1 Direnç Genlerinin Varlığının Araştırılması

3.1.1 DNA İzolasyonu

Çalışmanın ilk aşamasında, -80°C'de stoklanmış olan *A. baumannii* suşları %5 Sheep Blood Agar besiyerine pasajlanıp ve 37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe

edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda üreyen 3-5 koloni steril plastik öze ile toplanarak 1000 µL steril distile su içeren eppendorf tüplerine transfer edilmiştir. Vortekslenerek homojen hale getirilen süspansiyon, 8000 dakika başına devirde (RPM) 3 dakika süreyle santrifüj edilerek ilk yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Santrifüj işlemi sonrasında süpernatant, steril bir pipet yardımıyla uzaklaştırılmış ve pelet üzerine 1000 µL steril distile su eklenerek yıkama işlemi uygulanmıştır. Bu işlem toplam üç kez tekrarlanmıştır.



Şekil 3.2. DNA İzolasyon aşaması şematik görüntüsü

Son yıkama işleminin ardından tüpler vortekslenmiş ve önceden 100°C'ye ayarlanmış ısı bloğunda 30 dakika inkübe edilmiştir. Isıl işlemin ardından tüpler 10.000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatant kısmından, pellete temas etmemeye özen gösterilerek 500 µL alınmış ve yeni bir eppendorf tüpüne aktarılmıştır. Bu şekilde, hastalara ait izolatlardan polimeraz zincir reaksiyonunda (PZR) kullanılmak üzere DNA'lar elde edilmiştir.

3.1.2 Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri

Çalışmada yer alan izolatlarda, β-laktamaz kaynaklı antibiyotik direncinden sorumlu olduğu bilinen OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 gen bölgeleri, özgül primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile araştırılmıştır. Liyofilize formda temin edilen primerler (Hydra Biyoteknoloji Ar-

Ge, Türkiye), kullanım öncesinde steril distile su ile üretici firma protokolüne uygun olarak yeniden sulandırılmıştır.

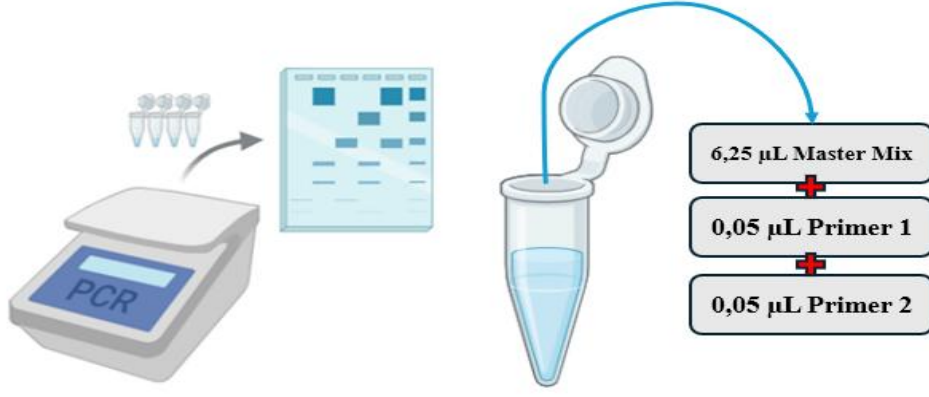
Tablo 3.1 Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri

Primer	Nükleotid Sekansı (5' - 3')	Beklenen Bant Büyüküğü
OXA-23-	GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA	501bp
OXA-23-	ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT	
OXA-24-	GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA	246bp
OXA-24-	AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT	
OXA-58-	AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG	599bp
OXA-58-	CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC	

3.1.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu Uygulamaları

Çalışmada yer alan suşlarda OXA-tipi karbapenemaz genlerinin varlığını araştırmak amacıyla, OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 gen bölgelerini hedefleyen primerler kullanılarak multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi uygulanmıştır. PZR analizlerinde kullanılan primer dizileri ve bu primerlere karşılık gelen amplikon (bant) büyüklükleri Tablo 3.'de gösterilmiştir.

Amplifikasyon işlemi için her bir reaksiyon karışımı, toplam 12,5 µL hacminde olacak şekilde 0,2 mL'lik PZR tüplerinde hazırlanmıştır. Her örnek için reaksiyon karışımında 6,25 µL master mix, 0,05 µL Primer 1 ve 0,05 µL Primer 2 kullanılmıştır.



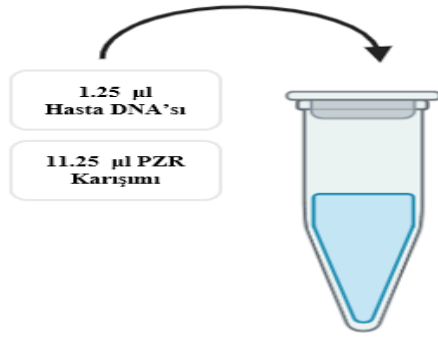
Şekil 3.3 PZR aşaması

- PZR Master Mix 2X (Taq DNA polimeraz [0.05 U/µL], reaksiyon tamponu, 4 mM MgCl₂, her dNTP'den 0.4 mM): 125 µl
- Primerler (100 µMolar): OXA-23-R (Primer 1), OXA-23-F(Primer 2) , OXA-24-R (Primer 1), OXA-24-F (Primer 2), OXA-58-R (Primer 1), OXA-58-F (Primer 2),
- Steril deiyonize su: Her hasta için 4.9 µL

Tablo 3.2 PZR aşamasında kullanılan miktarlar

İÇERİK	1 HASTA İÇİN	20 HASTA İÇİN
Master Mix 2X	6,25 µL	125 µL
Primer 1	0,05 µL	1 µL
Primer 2	0,05 µL	1 µL
Steril Deiyonize Su	4,9 µL	98 µl
TOPLAM	11,25 µL	225 µL

- Ekstraksiyonu tamamlanmış hasta DNA'sı : 1.25 µl
- Hazırlanan PZR Karışımından her hasta için hazırlanmış ependorf tüplerine: 11.25 µl



Şekil 3.4. PCR'a verilmeden önceki karışım

Tablo 3.3 Her hasta için kullanılan PCR karışımı

İÇERİK	1 HASTA İÇİN
Hasta DNA'sı	1.25 µl
PZR Karışımı	11.25 µl

PZR analizleri, Veriti™ 96-Well Fast Thermal Cycler (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak, OXA-23, OXA-24, OXA-58 gen bölgelerini içerdiği dizi analizi ile doğrulanmış izolatlarla ait kalıp DNA'lar kullanılmıştır. Negatif kontrol olarak ise steril distile su kullanılmıştır.

Tablo 3.4 PZR uygulamasında, termal döngü cihazının amplifikasyon koşulları:

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre
Ön denatürasyon	94°C	5 dakika
30 döngü:		
- Denatürasyon	94°C	25 saniye
- Primer bağlanması	52°C	40 saniye
- Uzama	72°C	50 saniye
Son uzama	72°C	6 dakika

Aşama	Sıcaklık (°C)	Süre
Bekleme	4°C	∞

3.1.4. Agaroz Jel Elektroforezi

PZR ürünlerinin elektroforetik analizinde agaroz jel elektroforezi yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, öncelikle 50X TAE (Tris-Asetat-EDTA) tampon çözeltisinden 20 mL alınarak 980 mL steril distile su ile karıştırılmış ve toplam 1000 mL hacminde 1X TAE tamponu hazırlanmıştır. Jel hazırlanması için, 100 mL 1X TAE tamponu içerisine 1,5 g agaroz eklenmiş ve mikrodalga fırında, kaynama noktasına ulaşmadan 30'ar saniyelik periyotlarla ısıtılarak tamamen çözündürülmüştür. Çözünmüş jel karışımına 5 µL SYBR Safe jel boyası (Hibrigen, Türkiye) ilave edilmiştir. Hazırlanan jel, 20 kuyucuklu tarak yerleştirilmiş jel kalıbına dökülerek donmaya bırakılmıştır. Jel tamamen donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarılmış ve jel, elektroforez tankına yerleştirilerek üzerini tamamen örtecek şekilde 1X TAE tamponu eklenmiştir.

Moleküler ağırlık belirleyici olarak orta kuyucuğa 7 µL 100 bp DNA Ladder (Hibrigen, Türkiye) yüklenmiştir. PZR ürünlerinden 7 µL alınarak 2 µL 6X DNA Loading Dye Blue (EcoTech Biotechnology, Türkiye) ile karıştırılmış ve kalan kuyucuklara yükleme yapılmıştır. İlk kuyucuğa pozitif kontrol ürünü yerleştirilmiştir.

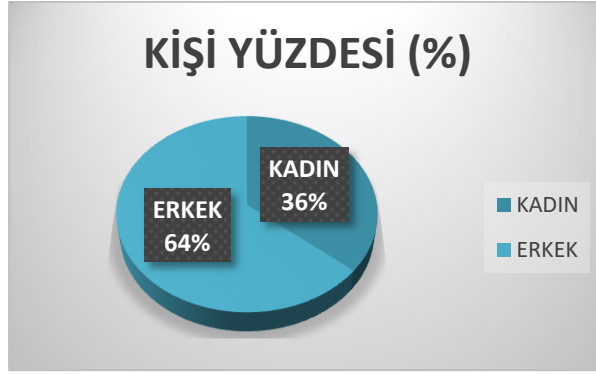
Yükleme işleminin tamamlanmasının ardından güç kaynağının elektrotları elektroforez tankına bağlanarak, jel üzerinde 100 volt, 400 miliamper akım uygulanmak suretiyle elektroforez işlemi 60 dakika süreyle gerçekleştirilmiştir. İşlem sonunda jel, UV görüntüleme sistemi kullanılarak incelenmiştir.

Elde edilen bantlar, çalışmaya dahil edilen ve hedef gen bölgelerine ait dizileri analizle doğrulanmış pozitif kontrol izolatları ile karşılaştırılmıştır. Pozitif sonuç, pozitif kontrollerle aynı büyüklükte ve yeterli parlaklıkta bant gözlemlenmesi durumunda pozitif olarak değerlendirilmiştir. Negatif kontrol kuyucuğunda bant oluşmaması, çalışmada kontaminasyon bulunmadığını göstermesi açısından kontrol kriteri olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

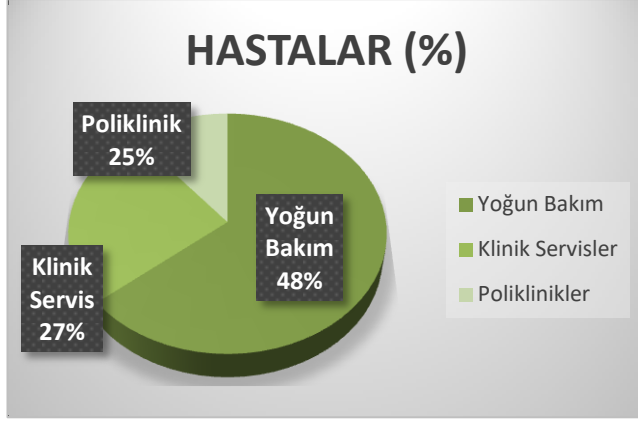
4.1. İzolatların Genel Özellikleri

Bu çalışmada, 2017–2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli klinik, poliklinik ve yoğun bakım ünitelerinden gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilen ve patojen olarak değerlendirilen 100 adet *Acinetobacter baumannii* izolatu incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %64'ü erkek, %36'sı ise kadındır.



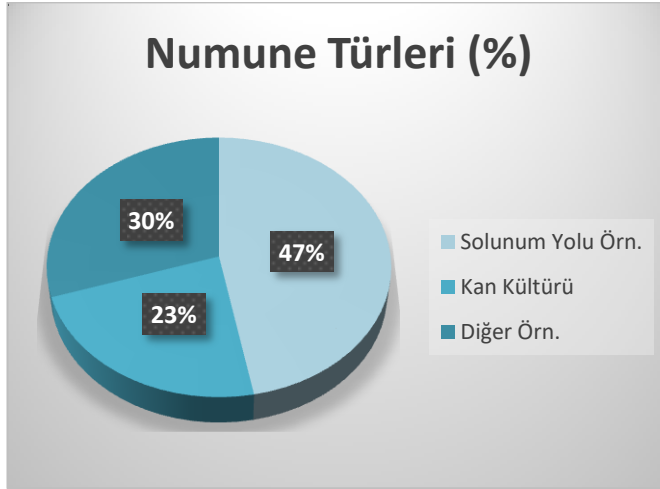
Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların kadın ve erkek olarak dağılımı

İzolatların %48'i yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan, %27'si klinik servislerde yatan hastalardan ve %25'i poliklinik başvurusu yapan hastalardan elde edilmiştir.



Şekil 4.2 *A.baumannii* izole edilen örneklerin gönderilen birimlere göre dağılımı

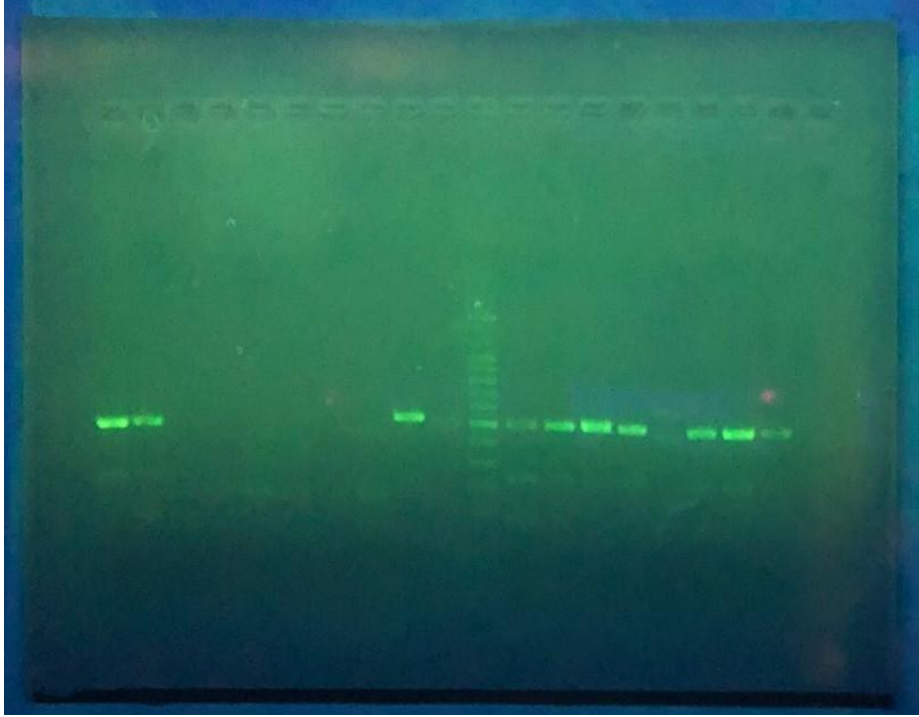
Örnek türleri değerlendirildiğinde, solunum yolu örnekleri %47 ile en yüksek oranda izole edilen örnek türü olmuştur. Bunu %23 oranında kan kültürü örnekleri takip etmiştir.



Şekil 4.3. *A.baumannii* izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı

4.2 OXA-23 Direnç Genin Varlığı

Çalışma izolatlarının OXA-23 direnç genleri açısından taranması sonucunda 100 hasta izolatında 51 pozitif bant saptandı.

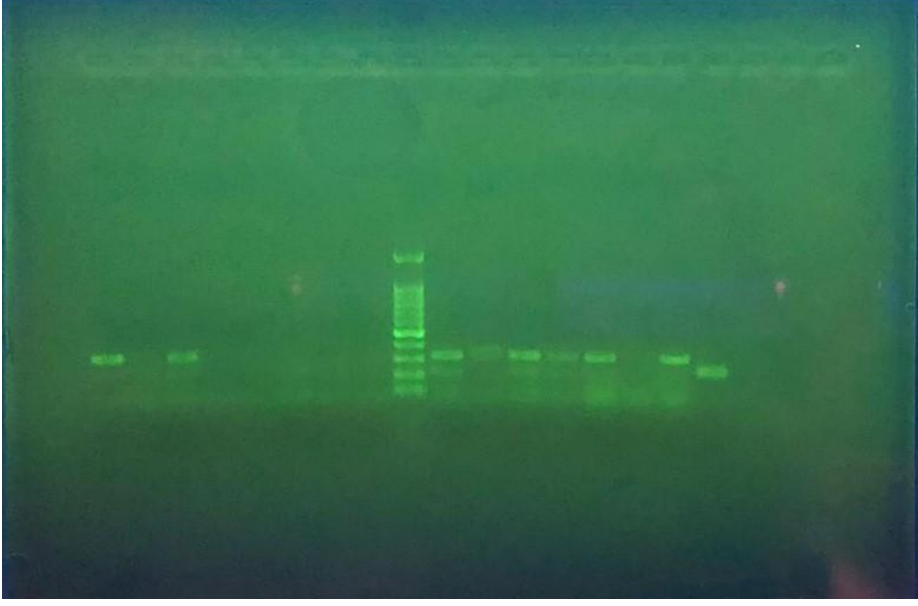


M: Moleküler belirteç (100 bp), NK: Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol

Şekil 4.4 37-54nolu izolatların OXA-23 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 37,44,48,49,50 ve 52,53 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.

4.3 OXA-24 Direnç Geninin Varlığı

Çalışma izolatlarının OXA-24 direnç genleri açısından taranması sonucunda 100 hasta izolatında 39 pozitif bant saptandı.

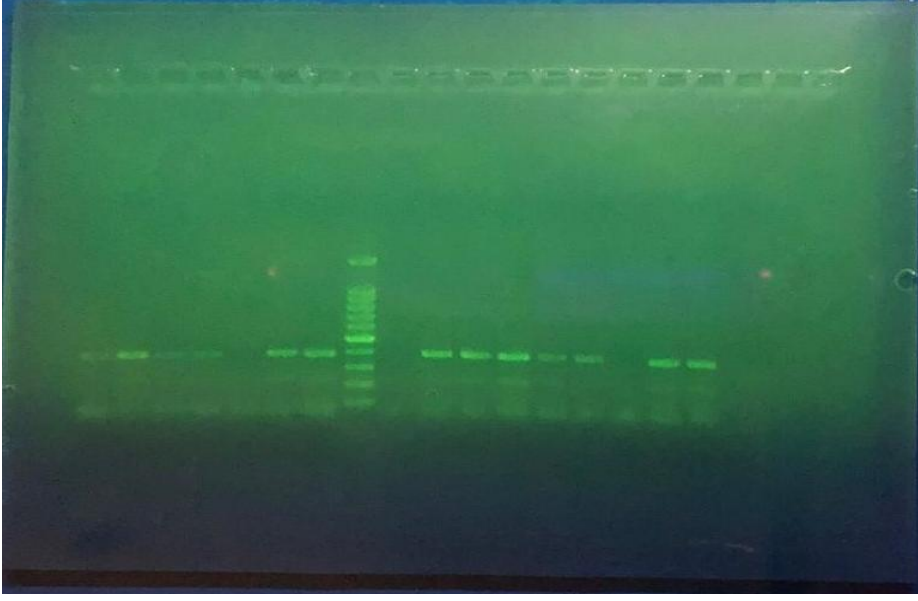


M: Moleküler belirteç (100 bp), NK: Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol

Şekil 4.5 36-50 nolu izolatların OXA-24 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 37,43,45,47 ve 50 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.

4.4 OXA-58 Direnç Geninin Varlığı

Çalışma izolatlarının OXA-58 direnç genleri açısından taranması sonucunda 100 hasta izolatında 26 pozitif bant saptandı.



M: Moleküler belirteç (100 bp), NK: Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol

Şekil 4.6 85-100 nolu izolatların OXA-24 primeri ile PZR sonrası jel görüntüsünde 86,90,91,93,94,95,96,97,99 ve 100 numaralı izolatta pozitif bant saptandı.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde 2017–2023 yılları arasında izole edilen 100 adet *A. baumannii* suşunda, OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 genlerinin varlığı araştırılmıştır. Moleküler yöntemlerle yapılan analizlerde, en sık rastlanan direnç geni OXA-23 olmuştur. Bu bulgu, dünya genelinde karbapenem direncinden sorumlu en yaygın sınıf D beta-laktamazlardan birinin OXA-23 olduğunu bildiren literatürle uyumludur (Hidalgo ve ark., 2025).

OXA-23, ilk olarak İskoçya'da izole edilen bir *A. baumannii* suşunda tanımlanmış ve günümüze kadar bu gene ait onlarca farklı alt tip belirlenmiştir (Nowak & Paluchowska, 2016). Bu genin kromozomal veya plazmid kökenli olabilmesi, yatay gen transferiyle yayılımını kolaylaştırmakta ve direnç oranlarını artırmaktadır (Wang ve ark., 2021).

Çalışmamızda OXA-24 ve OXA-58 genleri OXA-23'e nispeten daha düşük oranda saptanmıştır. Bu bulgu, Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da gözlemlenmiş olup, OXA-24 ve OXA-58 genlerinin Türkiye'de endemik olarak daha az yaygın olduğunu göstermektedir (Coşkun ve ark., 2021). Bununla beraber, OXA-24 geninin %39 oranında tespit edilmesi, dikkat çekici bir bulgudur. Literatürde bu gen genellikle OXA-23'e kıyasla daha az yaygın olarak bildirilmiştir; örneğin Avrupa'daki birçok çalışmada bu oran %10–30 arasında değişmektedir (Castanheira ve ark., 2023). Bu çalışmada OXA-24 oranının yüksek bulunması, belirli bir klonun lokal popülasyonda baskın hale gelmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, bölgesel epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmelidir. Bununla birlikte, OXA-58 geninin özellikle Avrupa'daki bazı bölgelerde yüksek yaygınlık oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (Hummel ve ark., 2024). Bu durum, bölgesel antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve hastane enfeksiyon kontrol önlemlerindeki farklılıklarla ilişkilendirilebilir.

İzolatların örnek türlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde en yüksek oranda solunum yolu örneklerinden izole edildikleri gözlemlenmiştir. Bu durum, *A.*

baumannii'nin özellikle ventilatör ilişkili pnömoni gibi yoğun bakım enfeksiyonlarında öne çıkan bir patojen olduğunu desteklemektedir (Russo ve ark., 2025). Ayrıca balgam ve trakeal aspirat örneklerinden izole edilen suşlar arasında OXA-23 geninin pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur; bu da solunum sistemindeki *A. baumannii* suşlarının karbapenem direncinde daha baskın genetik profillere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Polikliniklerden elde edilen izolatlarda direnç genlerinin varlığı, toplum kaynaklı *A. baumannii* enfeksiyonlarının artmakta olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, yalnızca hastane kaynaklı değil, aynı zamanda hastane dışı kaynaklı *A. baumannii* enfeksiyonlarında da moleküler düzeyde izleme ve direnç profilinin değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Martínez-González ve ark., 2023).

Multiplex PZR yönteminin kullanımı, bu çalışmada hızlı ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Literatürde de bu yöntem, *A. baumannii* suşlarında karbapenemaz genlerinin tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları nedeniyle önerilmektedir (Zhang ve ark., 2024). Ayrıca çalışmamızda kullanılan yöntem sayesinde birden fazla hedef genin aynı anda taranması mümkün olmuş, bu da laboratuvar iş yükünü azaltarak zaman ve maliyet açısından avantaj sağlamıştır. Karbapenemaz genlerinin saptanması, yalnızca tedavi rehberliği açısından değil, aynı zamanda enfeksiyon kontrol önlemlerinin planlanması açısından da büyük önem taşımaktadır. OXA-23 gibi yaygın genlerin saptandığı hastanelerde, temas izolasyonu, antibiyotik yönetimi ve çevresel dezenfeksiyon uygulamalarının daha sıkı bir şekilde uygulanması gerektiği açıktır (Tacconelli ve ark., 2018).

Atik ve ark., Türkiye’de farklı klinik örneklerden elde edilen *A. baumannii* izolatlarında yaptığı çalışmada, OXA-23 geninin en sık saptanan karbapenemaz geni olduğu ve bu genin klonal yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada izolatların %85’inde OXA-23, %16’sında OXA-58 tespit edilmiştir. Bu bulgular, bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir ve OXA-23 geninin ülkemizde hem yaygın hem de belirli klonlar aracılığıyla hastaneler arasında taşınabilir olduğunu düşündürmektedir (Kula Atik, 2019). Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, *A. baumannii* suşlarında özellikle OXA-23 geni başta olmak üzere karbapenemaz genlerinin varlığını göstererek, ülkemizdeki direnç

epidemiolojisinin izlenmesinde moleküler yöntemlerin etkinliğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, bu tür çalışmaların farklı bölgelerde tekrarlanması, ulusal çapta direnç haritalarının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

Ayrıca bazı çalışmalar, OXA-23 geninin varlığının, AdeABC gibi RND ailesine ait efflux pompalarıyla birlikte bulunduğu çok daha yüksek düzeyde karbapenem direncine neden olduğunu göstermiştir (Evans & Amyes, 2014). Bu bağlamda, yalnızca karbapenemaz genlerinin varlığını değil, bu genlerle birlikte çalışan diğer direnç mekanizmalarının da araştırılması önem arz etmektedir.

Türkiye’de yapılan benzer çalışmalarda OXA-23 geninin yaygınlığı %70-90 arasında değişmektedir. Bu çalışmada elde edilen oranlar, bölgesel direnç dağılımları açısından Batı Anadolu’da *A. baumannii* suşlarında OXA-23’ün baskınlığını desteklemektedir (Yılmaz ve ark., 2020). Bölgesel farklar, hasta popülasyonları, yoğun bakım hasta yoğunluğu ve antibiyotik kullanım politikaları gibi etkenlerle açıklanabilir.

OXA-24 ve OXA-58 genlerinin düşük oranda saptanması, bu genlerin Türkiye’de henüz baskın olmadığını göstermekle birlikte, bunların ilerleyen dönemlerde selektif antibiyotik basıncına yanıt olarak artabileceği öngörülmelidir (Ahmed ve ark., 2016). Özellikle OXA-58 geninin, Avrupa ve Akdeniz bölgesinde plazmid aracılığıyla yayılım gösterdiği bildirildiğinden, uluslararası hasta hareketliliği bu tür genlerin yayılımını etkileyebilir (Higgins ve ark., 2010).

PZR gibi moleküler yöntemlerin, fenotipik testlere kıyasla daha yüksek özgüllük ve duyarlılık sunduğu; özellikle düşük ekspresyon gösteren karbapenemazların bile tanımlanabilmesini sağladığı vurgulanmıştır (Chamizo-López ve ark., 2025). Bu bağlamda, çalışmamızda kullanılan multiplex PZR tekniği, hem hızlı hem de çoklu gen taramasına olanak sağlayarak epidemiyolojik izleme için uygun bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca, karbapenemaz genlerinin saptanması yalnızca bireysel hasta tedavisi açısından değil, aynı zamanda hastane çapında enfeksiyon kontrol politikalarının belirlenmesi açısından da kritik rol oynamaktadır (Tacconelli ve ark., 2018). Özellikle çok dirençli *A. baumannii* suşlarının yoğun bakım ünitelerinde neden

olduğu salgınlr göz önüne alındığında, erken tanı ve izolasyon uygulamaları enfeksiyonun yayılımını önleyebilir.

Kilbaş ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu 2020–2022 yıllarını kapsayan moleküler epidemiyolojik sistematik incelemelerde, Türkiye’den derlenen verilerde OXA-23 geni yüksek oranda (%76–97) izole edilmiştir; buna karşılık OXA-58 geninin prevalansı daha düşüktür (%8–17), ve OXA-24, OXA-40 genine rastlanma oranı %1–3 aralığında sınırlıdır (Kilbas ve ark., 2023). Bu veriler çalışmamızda saptanan OXA-23 baskınlığını desteklemekte; OXA-58’in nispeten düşük görülmesi, son yıllarda bu genin Türkiye’de baskınlığa ulaşmadığı yönündeki gözlemleri doğrulamaktadır.

Sarı ve arkadaşlarının yayınladığı OXA-24/40 salgınları ve nadir gen taşıyıcı suşlar 2012–2013 döneminde İzmirden bildirilen bir salgında, OXA-72 varyantı olan OXA-24/40 taşıyan suşlar belirlenmiş, bu suşların klonal ilişkisinin PFGE ile gösterilmesi nedeniyle yerel bir epidemiyolojik olay olarak rapor edilmiştir (Sarı ve ark., 2013). Ancak sistematik incelemelerde OXA-24/40 grubunun toplamda yalnızca %1–3 oranında saptanması, bu genin Türkiye’de endemik olmayan ancak lokal salgınlara neden olabilecek klinik önemi taşıdığını göstermektedir (Kilbas ve ark., 2023).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 2017–2023 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen 100 adet *Acinetobacter baumannii* suşunda, karbapenem direncinden sorumlu OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 genlerinin varlığı araştırılmıştır. Elde edilen veriler, OXA-23 geninin en sık rastlanan karbapenemaz geni olduğunu ve özellikle yoğun bakım ünitelerinden izole edilen suşlarda daha yaygın olduğunu ortaya koymuştur.

OXA-24 ve OXA-58 genleri ise daha düşük oranda tespit edilmiştir. Bu durum, bu genlerin ülkemizde henüz yaygınlaşmadığını ancak ilerleyen yıllarda antibiyotik kullanım baskısı ve genetik geçiş mekanizmaları nedeniyle artış gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada kullanılan multipleks PZR yöntemi, karbapenemaz genlerinin hızlı, özgül ve duyarlı biçimde saptanmasında etkili bir moleküler araç olarak değerlendirilmiştir. Moleküler yöntemlerin, özellikle dirençli suşların erken tanısında ve epidemiyolojik izlem çalışmalarında kullanılmasının enfeksiyon kontrol önlemlerine önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda şu önerilerde bulunulabilir.

OXA genleriyle ilişkili direnç gösteren *A. baumannii* suşları, hastanelerde hızla yayılabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyon kontrol önlemleri büyük önem taşır. Öncelikli olarak, OXA-23 pozitif suşların plazmid aracılığıyla yatay gen transferi yapabildiği göz önünde bulundurulmalı ve bu suşların bulunduğu hastalar izole edilmelidir (CDC, 2023). Ayrıca, sağlık personelinin el hijyenine dikkat etmesi, kişisel koruyucu ekipman (önlük, eldiven) kullanımı, hastane çevrelerinin düzenli dezenfekte edilmesi ve tıbbi cihazların özellikle ventilatörlerin tek kullanımlık ya da steril olması önerilmektedir (IDSA, 2023).

Yalnızca fenotipik duyarlılık testleri ile yetinilmeyip, direnç genlerinin moleküler düzeyde tespiti enfeksiyon kontrol stratejileri açısından büyük önem taşımaktadır.

Ulusal direnç izlem verilerinin oluşturulabilmesi için, benzer çalışmaların farklı bölgelerde ve farklı örnek türlerinde düzenli olarak yürütülmesi gereklidir.

Çalışmamızda saptanan OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 genlerinin dağılımı, CRAB (Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*) enfeksiyonlarının moleküler düzeyde çeşitliliğini ve kontrol önlemlerinin gerekliliğini göstermektedir. OXA-24 geninin yüksek oranlarda tespit edilmesi, bölgesel klonal yayılım ihtimalini gündeme getirmekte, bu nedenle ileri düzey moleküler analizlerin yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, *A. baumannii* izolatlarında OXA tipi karbapenemaz genlerinin dağılımını ortaya koyarak, hem klinik tedavi yaklaşımlarına hem de enfeksiyon kontrol politikalarına katkı sağlayacak önemli veriler sunmuştur.

KAYNAKLAR

Abarca-Coloma, L., Puga-Tejada, M., Nuñez-Quezada, T., Gómez-Cruz, O., Mawyin-Muñoz, C., Barungi, S., & Perán, M. (2024). Risk factors associated with mortality in *Acinetobacter baumannii* infections: Results of a prospective cohort study in a tertiary public hospital in Guayaquil, Ecuador. *Antibiotics*, 13(3), 213. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030213>

Abdalla, R. M., & Abdallah, E. M. (2021). *Acinetobacter baumannii*, a global health-threatening bacterium: A short review. *Journal of Microbiology and Experimental Biology*, 3(1), 1–5. <https://doi.org/10.15436/jmeb.3.1.1>

Abdelkader, M., El-Sayed, M. A., & El-Kholy, M. (2022). Functional characterization of the specific capsule depolymerase of phage PMK34 and its potential as an antivirulence agent against *Acinetobacter baumannii*. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(11), e02465-21. <https://doi.org/10.1128/AEM.02465-21>

Ahmed, S. S., Alp, E., Ulu-Kılıç, A., Dinç, G., Aktas, Z., Arda, B., ... Melchers, W. J. G. (2016). Spread of carbapenem-resistant international clones of *Acinetobacter baumannii* in Turkey and Azerbaijan: a collaborative study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(9), 1463–1468. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2685-x>

Ahmed, S. S., Alp, E., Ulu-Kılıç, A., Dinç, G., Aktas, Z., Arda, B., ... Melchers, W. J. G. (2016). Spread of carbapenem-resistant international clones of *Acinetobacter baumannii* in Turkey and Azerbaijan: a collaborative study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(9), 1463–1468. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2685-x>

Al Atrouni, A., Joly-Guillou, M.-L., Hamze, M., & Kempf, M. (2016). Reservoirs of non-*baumannii* *Acinetobacter* species. *Frontiers in Microbiology*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00049>

Albrecht, M. C., Griffith, M. E., Murray, C. K., et al. (2006). Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 203(5), 546–550. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.009>

Aliakbarzade, K., Farajnia, S., Karimi Nik, A., Zarei, F., & Tanomand, A. (2014). Prevalence of aminoglycoside resistance genes in *Acinetobacter baumannii* isolates. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 7(10), e11924. <https://doi.org/10.5812/jjm.11924>

Aurilio, C., Lee, Y. T., Kuo, S. C., Yang, S. P., Lin, Y. T., Tseng, F. C., Chen, T. L., & Hsu, C. H. (2022). Antimicrobial photodynamic therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates mediated by aloe-emodin: An in vitro study. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1045206. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1045206>

Bagudo, A. I., Obande, G. A., Harun, A., & Singh, K. K. B. (2020). Advances in automated techniques to identify *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex. *Asian Biomedicine (Research, Reviews and News)*, 14(5), 177–186. <https://doi.org/10.1515/abm-2020-0026>

Baumann, P., Doudoroff, M., & Stanier, R. Y. (1964). *Studies on the morphology and taxonomy of the genus Acinetobacter*. *Journal of Bacteriology*, 88(3), 739–746. <https://doi.org/10.1128/JB.88.3.739-746.1964>

Beijerinck, M. W. (1911). Über Pigmentbildung bei Essigbakterien. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 29, 167–176.

Bhargava, N., Sharma, P., & Capalash, N. (2021). The abaI/abaR quorum sensing system effects on pathogenicity in *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, 12, 679241. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.679241>

Bouvet, P. J. M., & Grimont, P. A. D. (1986). Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 36(2), 228–240. <https://doi.org/10.1099/00207713-36-2-228>

Bouza, E., Muñoz, P., & Rodríguez-Baño, J. (2023). How to treat severe *Acinetobacter baumannii* infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 36(6), 596–608. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000974>

Brady, M. F., Jamal, Z., & Pervin, N. (2023, August 8). *Acinetobacter*. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430784/>

BRISOU, J., & PREVOT, A. R. (1954). Etudes de systématique bactérienne. X. Révision des especes réunies dans le genre *Achromobacter* [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Achromobacter* group]. *Annales de l'Institut Pasteur*, 86(6), 722–728.

Bruker, M., Müller, A., & Schmidt, H. (2023). *Acinetobacter* türlerinin klinik izolasyonunda MALDI-TOF MS sistemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Dergisi*, 12(8), 1301. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081301>

Canciello, S., Parisi, M., Lucidi, M., Visca, P., & Cincotti, G. (2023). An image processing-based quantification of gram variability in *Acinetobacter baumannii*. *Microscopy research and technique*, 86(3), 378–382. <https://doi.org/10.1002/jemt.24271>

Carroll, K. C., et al. (2020). Control and management of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infection Prevention in Practice*, 2(3), 100077. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100077> [ResearchGate](https://www.researchgate.net/publication/353111111)

Castanheira, M., Mendes, R. E., & Gales, A. C. (2023). Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Clinical Infectious Diseases*, 76(Suppl_2), S166–S178. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad109>

Chamizo-López, F. J., Gutiérrez-Fernández, J., Rojo-Martín, M. D., Borrego-Alcaide, A. B., González-Hevilla, A., Lara-Oya, A., Palop-Borrás, B., Navarro-Marí, J. M., & Pérez-Ruiz, M. (2025). Development and validation of a multiplex real-time PCR assay for rapid screening of main

carbapenemase genes in clinical isolates and surveillance samples. *Antibiotics*, 14(4), 363. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14040363>

Chen, S., et al. (2020). *Acinetobacter baumannii* infections in times of COVID-19 pandemic. *Microorganisms*, 10(8), 1006. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10081006>

Chong, K. C., & Jia, K. M. (2021). Accelerate the elimination of rubella through supplementary immunisation activities in China. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(7), 899–900. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30715-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30715-5)

Chusri, S., Chusri, S., & Chusri, S. (2019). Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(5), 759–765. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.03.004>

Cornaglia, G., Giske, C. G., & Rossolini, G. M. (2011). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: From bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), 155–164. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03437.x>

Cornejo-Juárez, P., Cevallos, M. Á., Castro-Jaimes, S., Castillo-Ramírez, S., Velázquez-Acosta, C., Martínez-Oliva, D., ... Volkow, P. (2020). High mortality in an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection introduced to an oncological hospital by a patient transferred from a general hospital. *PLoS ONE*, 15(9), e0234684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234684>

Coşkun, F., Doğan, Ö., Altindis, M., & Gündoğdu, A. (2021). Investigation of OXA-type carbapenemase genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(5), 2571–2578. <https://doi.org/10.3906/sag-2101-204>

D'Souza, R., Kaur, S., & Singh, S. (2019). Recovery and genetic characterization of clinically-relevant ST2 *Acinetobacter baumannii* strains harboring blaOXA-23-like carbapenemase gene. *Science of the Total Environment*, 700, 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134142>

Doughari, H. J., Ndakidemi, P. A., Human, I. S., & Benade, S. (2011). The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: An overview. *Microbes and Environments*, 26(2), 101–112. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME10179>

Evans, B. A., & Amyes, S. G. B. (2014). OXA β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 241–263. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-13>

Evans, B. A., & Amyes, S. G. B. (2014). OXA β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 241–263. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-13>

Fiett, J., Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Emergence and spread of carbapenem-resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in a Polish hospital. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(9), 3145–3147. <https://doi.org/10.1128/JCM.02271-12>

Fishbain, J., & Peleg, A. Y. (2010). Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 51(1), 79–84. <https://doi.org/10.1086/653120>

Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic modulation of capsular exopolysaccharide and virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*, *11*(2), e1004691. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>

Gordon, N. C., & Wareham, D. W. (2009). *Evaluation of CHROMagar Acinetobacter for detection of enteric carriage of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in critically ill patients* (Yayımlanmamış makale). *Journal of Clinical Microbiology*, *47*(7), 2231–2233. <https://doi.org/10.1128/JCM.00259-09>

Hidalgo, E., Sotelo, J., Pérez-Vázquez, M., Iniesta, Á., Cañada-García, J. E., Valiente, O., Aracil, B., Arana, D. M., & Oteo-Iglesias, J. (2025). *Emergence of NDM-1- and OXA-23-Co-Producing Acinetobacter baumannii ST1 Isolates from a Burn Unit in Spain*. *Microorganisms*, *13*(5), 1149. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13051149>

Higgins, P. G., Dammhayn, C., Hackel, M., & Seifert, H. (2010). Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *65*(2), 233–238. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp428>

Hsu, L. Y., Apisarnthanarak, A., Khan, E., Suwantararat, N., Ghafur, A., & Tambyah, P. (2017). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia. *Clinical Microbiology Reviews*, *30*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-16>

Hummel, D., et al. (2024). Genomic investigation and comparative analysis of European high-risk clone of *Acinetobacter baumannii* ST2. *Microorganisms*, *12*(2474). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12102474>

Jung, J., & Park, W. (2015). *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: Current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *99*(7), 2959–2967. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6702-6> [Tandfonline+2ASM Journals+2](https://doi.org/10.1007/s00253-015-6702-6)

Kilbas, E. P. K., Kilbas, I., & Ciftci, I. H. (2023). Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Türkiye: Systematic review. *Northern clinics of Istanbul*, *10*(4), 531–539. <https://doi.org/10.14744/nci.2022.17003>

Kula Atik, T. (2019). *Identification of OXA-Gene in Acinetobacter baumannii Isolates Obtained from Clinical Specimens and the Clonality Between These Isolates* (Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=9S4mbT5QoIsZyk9BFsOG2w&no=LbvIFhdCvPA>

Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*, *10*(3), 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>

Lasarte-Monterrubio, C., Guijarro-Sánchez, P., Bellés, A., Vázquez-Ucha, J. C., Arca-Suárez, J., Fernández-Lozano, C., Bou, G., & Beceiro, A. (2022). Carbapenem resistance in *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter junii* conferred by acquisition of blaOXA-24/40 and genetic characterization of the transmission mechanism between *Acinetobacter* genomic species. *Microbiology Spectrum*, *10*(1), e02734-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02734-21>

Lee, S. Y., Jung, S. Y., Lee, S. Y., Yang, S., Noh, H., Chung, E. K., & Lee, J. I. (2017). Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: A systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Critical Care*, 21(1), 319. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>

Lessel, E. F. (1971). Minutes of the Subcommittee on the Taxonomy of Moraxella and Allied Bacteria. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 21(2), 213–214. <https://doi.org/10.1099/00207713-21-2-213>

Li, P., Yang, C., Xie, J., Liu, N., Wang, H., Zhang, L., Wang, X., Wang, Y., Qiu, S., & Song, H. (2015). *Acinetobacter calcoaceticus* from a fatal case of pneumonia harboring blaNDM-1 on a widely distributed plasmid. *BMC Infectious Diseases*, 15, 131. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0870-7>
[BioMed Central](https://doi.org/10.1186/s12879-015-0870-7)

Lin, M.-F., & Lan, C.-Y. (2014). Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World Journal of Clinical Cases*, 2(12), 787–814. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.787>

Liu, G., Catacutan, D. B., Rathod, K., Swanson, K., Jin, W., & Stokes, J. M. (2023). Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nature Chemical Biology*, 19(11), 1342–1350. <https://doi.org/10.1038/s41589-023-01349-8>

Mancilla-Rojano, J., Castro-Jaimes, S., Ochoa, S. A., Bobadilla del Valle, M., Luna-Pineda, V. M., Bustos, P., Laris-González, A., Arellano-Galindo, J., Parra-Ortega, I., Hernández-Castro, R., Cevallos, M. A., Xicohtencatl-Cortes, J., & Cruz-Córdova, A. (2019). Whole-genome sequences of five *Acinetobacter baumannii* strains from a child with leukemia M2. *Frontiers in Microbiology*, 10, 132. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00132>

Mancilla-Rojano, J., Castro-Jaimes, S., Ochoa, S. A., Bobadilla del Valle, M., Luna-Pineda, V. M., Bustos, P., Laris-González, A., Arellano-Galindo, J., Parra-Ortega, I., Hernández-Castro, R., Cevallos, M. A., Xicohtencatl-Cortes, J., & Cruz-Córdova, A. (2019). Whole-genome sequences of five *Acinetobacter baumannii* strains from a child with leukemia M2. *Frontiers in Microbiology*, 10, 132. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00132>

Martínez-González, M. E., Casanova-Vallejo, S., & Ruiz-López, M. J. (2023). Community and healthcare-associated *Acinetobacter* spp.: distribution of sample types and antimicrobial resistance trends in a multicenter surveillance study. *Frontiers in Public Health*, 11, Article 1245131.

McLeod, S. M., Moussa, S. H., Shapiro, A. B., & [Son Yazarm Adı]. (2023). Molecular drivers of resistance to sulbactam–durlobactam in contemporary clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(5), e00665-23. <https://doi.org/10.1128/aac.00665-23>

Migliaccio, A., Karruli, A., Pournaras, S., Durante-Mangoni, E., & Zarrilli, R. (2023). Cefiderocol and sulbactam–durlobactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, 12(12), 1729. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121729>

Mousavi, S. L., Fattahian, Y., Rasooli, I., Rahbar, M. R., & Darvish Alipour, S. (2025). Immunogenicity-guided design of an *Acinetobacter baumannii* vaccine. *European Journal of Immunology*, 55(8), 2345–2357. <https://doi.org/10.1002/eji.70019>

Mukhopadhyay, H., Bairagi, A., Mukherjee, A., Prasad, A. K., Roy, A. D., & Nayak, A. (2024). Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A study on its pathogenesis and therapeutics. *Current Research in Microbial Sciences*, 5, 100145. <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100145>

Murray, P. R., 2021

Nguyen, M., & Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: A scientific review. *Journal of Applied Microbiology*, 131(6), 2715–2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>

Ni, W., Zhang, X., & Li, Y. (2016). The impact of sleep on immune function: A psychoneuroimmunology perspective. *Journal of Clinical Immunology*, 36(7), 2231–2233. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0321-0>

Nie, Y., Zhang, Y., & Zhang, X. (2020). Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0617-7>

Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(Suppl 7), S521–S528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>

Nowak, P., & Paluchowska, P. (2015). *Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 53(3), 223–233. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2015.0027>

Nowak, P., & Paluchowska, P. (2016). *Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance — Role of carbapenemases. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 54(2), 61–74. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2016.0009>

Palzkill, T. (2013). Metallo- β -lactamase structure and function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(9), 4561–4569. <https://doi.org/10.1128/AAC.00456-13ResearchGate>

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology and mechanisms of resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*, 25(1), 29–44. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.002>

Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., & Bonomo, R. A. (2011). Carbapenems: Past, present, and future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 4943–4960. <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07ResearchGate>

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(3), 538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>

Pogue, J. M., Marchaim, D., & Perez, F. (2013). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology and management. *Infectious Disease Clinics of North America*, 27(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.001>

Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(9), 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>

Ramirez, M. S., Bonomo, R. A., & Tolmasky, M. E. (2020). Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules*, 10(5), 720. <https://doi.org/10.3390/biom10050720>

Russo, A., Serapide, F., Alessandri, F., Gulli, S. P., Bruni, A., Longhini, F., Quirino, A., Morena, R., Marascio, N., Matera, G., d'Ettorre, G., Zullino, V., Mastroianni, C. M., Treçarichi, E. M., Garofalo, E., Ceccarelli, G., & the Italian CRAB Study Group. (2025). Risk factors for the development of hospital-acquired pneumonia in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* respiratory colonization and the role of multisite colonization: A multicenter retrospective study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 44(7), 1667–1676. <https://doi.org/10.1007/s10096-025-05137-1>

Schoch, C. L., et al. (2020). NCBI Taksonomi: kürasyon, kaynaklar ve araçlarda kapsamlı bir güncelleme. *Database (Oxford)*, 2020, baaa062. <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>

Suay-García, B., & Pérez-Gracia, M. T. (2019). Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics*, 8(3), 122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122>

Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Magrini, N. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Thacharodi, A., Vithlani, A., Hassan, S., Alqahtani, A., & Pugazhendhi, A. (2024). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* raises global alarm for new antibiotic regimens. *iScience*, 27, Article 111367. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111367>

Tian, X., Zhang, Z., Li, H., et al. (2016). Genome-sequence analysis of *Acinetobacter johnsonii* MB44 reveals insights into its genomic characteristics and potential virulence factors. *SpringerPlus*, 5(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2668-5>

Turton, J. F., Ward, M. E., Woodford, N., Kaufmann, M. E., Pike, R., Livermore, D. M., & Pitt, T. L. (2006). The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiology Letters*, 258(1), 72–77. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00195.xAcademik OUP+4>

Villalón Pérez, M., Gómez, M., López, A., & Rodríguez, J. (2024). Analysis of *Acinetobacter* P-type type IV secretion system-encoding plasmids reveals a group of plasmids of importance for future surveillance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 68(6), e01038-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01038-24>

Wang, L., Chen, Y., Han, R., Huang, Z., Zhang, X., Hu, F., & Yang, F. (2021). Sulbactam Enhances in vitro Activity of β -Lactam Antibiotics Against *Acinetobacter baumannii*. *Infection and drug resistance*, *14*, 3971–3977. <https://doi.org/10.2147/IDR.S332160>

Weber, B. S., Russo, T. A., & MacDonald, U. (2016). Surface-related features and virulence among *Acinetobacter baumannii* strains. *Frontiers in Microbiology*, *7*, 132. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00132>

World Health Organization, 2023

Yılmaz, G. R., Aydoğan, H., Özbey, S., & Kepenekli, K. (2020). Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında karbapenem direncine neden olan genlerin moleküler tanısı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, *54*(1), 1–10. <https://doi.org/10.5578/mb.68357>

Zhanel, G. I., Adam, H., & Hoban, D. J. (2021). *Antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii: A global perspective*. *Journal of Clinical Microbiology*, *59*(12), e02465-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.02465-21>

Zhang, Y., Li, X., Chen, W., Wu, J., & Sun, L. (2024). Development and validation of multiplex real-time PCR for rapid detection of six bacterial pathogens and 14 antimicrobial resistance genes from tracheal aspirates and sputum. *BMC Infectious Diseases*, *24*, Article 235.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Belin KAYAHAN
Eğitim	
Lise	Celal Toraman Anadolu Lisesi (2014-2018)
Lisans	Bursa Uludağ Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik (2018-2022)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2022-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı :E-94025189-050.04-320189
Konu :Etik Kurul Karar Formları

29.11.2023

Sayın Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK

"Retrospektif Olarak Acinetobacter baumannii Klinik İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi ve Direnç Genleri Varlığının Gösterilmesi" ve "Stenotrophomonas maltophilia klinik izolatlarının antibiyotik direnç profillerinin ve direnç genleri sıklığının retrospektif analizi" " çalışmalarınız hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş ekteki karar formlarında belirtilmiştir.

Bilginizi rica ederim.

Prof. Dr. Fuat EREL
Başkan

Ek:Karar Formları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSELF84YJK Pin Kodu :23452

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/balikesir-universitesi-ebys>

Adres:Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
Telefon:0266 6121461-1122 Faks:0266 6121459

e-Posta:etik.bautip@gmail.com Web:http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip_fakultesi

Kep Adresi:balikesiruniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Belgin Topçu
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Tel No: 0266 6121461 - 6707



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Retrospektif Olarak Acinetobacter baumannii Klinik İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi ve Direnç Genleri Varlığının Gösterilmesi”
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	05529368867
	FAKS	
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.om

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Tuğba KULA ATİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Retrospektif Olarak Acinetobacter baumannii Klinik İzolatlarının Antibiyotik Direnç Profillerinin Belirlenmesi ve Direnç Genleri Varlığının Gösterilmesi”			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	SIGORTA			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>			
	ILAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/151		Tarih:01.11.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.