

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
ACINETOBACTER SPP. SUŞLARINDA QUORUM
SENSİNG VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sait Ramazan GÜLBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
ACINETOBACTER SPP. SUŞLARINDA QUORUM
SENSİNG VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ
GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sait Ramazan GÜLBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Metin DOĞAN

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 23TU18007 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve tezimin hazırlanmasındaki her aşamada desteğini gördüğüm ve hiçbir yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Metin DOĞAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Prof.Dr.Mahmut BAYKAN, Prof.Dr.Mehmet ÖZDEMİR, Prof.Dr.Bahadır FEYZİOĞLU, Doç.Dr.Fatma ESENKAYA TAŞBENT ve Dr.Öğr.Üyesi Selin UĞRAKLI'ya ;

Uzmanlık eğitimim süresince huzurlu bir çalışma süreci geçirmeme katkı sağlayan asistan arkadaşlarıma, laboratuvarımızın tüm çalışanlarına;

Hanemin sahibesi, neslimin teminatı ve benim hayat arkadaşım olan hanımım Nuray GÜLBAY'a, evimizin neşesi oğlum Abdullah Enes GÜLBAY'a;

Doğduğum andan bugüne dek ahlâklı bir insan, iyi bir müslüman olmam için uykusuz kalan, ter döken, beni besleyip büyüten annem Fatma GÜLBAY ve babam Necdet GÜLBAY'a;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sait Ramazan GÜLBAY

2024

ÖZET

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ACINETOBACTER* SPP. SUŞLARINDA QUORUM SENSİNG VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Sait Ramazan GÜLBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

Son yıllarda dünya çapında giderek artan sıklıkta hastane kaynaklı salgınlara gündeme gelen *Acinetobacter* spp. sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Özellikle çoklu ilaca dirençli (MDR) *A. baumannii*'nin artık büyük klinik öneme sahip olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, diğer birçok *Acinetobacter* türü de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Literatürde *Acinetobacter* spp. ile ilgili daha önce karbapenem, kinolon ve tetrasiklin grubunun da dahil olduğu birçok antibiyotik grubuna direnç raporlanmıştır. Özellikle dirençli *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde son çare olarak kullanılmakta olan polimiksinlere gelişen direncin de raporlanması ile birlikte, bu problem endişe verici seviyeye tırmanmıştır. Bunun yanında *A. baumannii*'de quorum sensing (QS) sistemlerinin biyofilm üretimi gibi çeşitli hücrel mekanizmalarda kilit rol oynadığı ve varolan antibiyotik direncinin güçlenmesine sebep olduğu gösterilmiştir.

Acinetobacter spp.'de antibiyotik direncine yönelik bilgiler genellikle *A. baumannii* hakkındaki araştırmalardan elde edilmiştir. Non-*baumannii* türlerin antibiyotik direnci ile ilgili mekanizmalar henüz yeterince aydınlatılamamıştır. *A. baumannii*'de karbapenem direncinde AmpC, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51* ve *blaOXA-58* genlerinin yanısıra *blaVIM*, *blaIMP*, *blaSPM*, *blaGIM* ve *blaSIM* gibi metallo-beta-laktamaz üretimini sağlayan genler sorumludur. Son çare antibiyotikler olarak kullanılmakta olan tigesiklin ve kolistin direncinden sorumlu olan genler ise sırasıyla *tet* ve *mcr* genleridir.

Bakterilerdeki QS mekanizması, biyofilm üretimi vb. dirence katkı sağlayan ve virülansı arttıran bazı yetenekleri organize etmektedir ve bu mekanizmayı inhibe edebilecek "Quorum Quencher" arayışı son zamanlarda artmıştır. Bu tür bileşiklerin QS mekanizmasını inhibe etmesi ve dolayısıyla bakterilerde ilaç direnci gelişimini azaltması/engellemesi beklenmektedir. QS sistemlerine sahip *Acinetobacter* spp.'lerin, bu mekanizmayı regüle eden genleri *abaI* ve *abaR* genleridir.

Günümüzde bakteriler tüm antibiyotiklere karşı hayatta kalmak için farklı yollarla direnç geliştirme yeteneğine sahiptirler. Bakteriler arasındaki QS mekanizmasının inhibe edilerek; bu sistemle regüle edilen virülans faktörleri, biyofilm oluşumu ve bakteriyel direnç mekanizmalarının zayıflatılma stratejisi dirençli bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde umut vaatmektedir. Bu nedenle bakterilerin QS ve antibiyotik direnç mekanizmaları arasındaki ilişkinin daha da aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen, identifikasyonu MS MALDI-TOF (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France), antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ile tespit edilmiş 99 adet *Acinetobacter* spp. suşu kullanılmıştır. AmpC, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51*, *blaOXA-58*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaSPM*, *blaGIM*, *blaSIM* *tetX*, *mcr-1* ve QS genleri olan *abaI*, *abaR* DNA

izolasyonu ve RT-PCR ile tespit edilmiştir. QS genleri olan *abal* ve *abaR*'nin her ikisini de taşıyan ve taşımayan izolatlar iki ayrı grup olarak değerlendirilmiş ve bu gruplar arasındaki bahsi geçen antibiyotik direnç genlerinin varlığı ve çeşitli antibiyotikler için direnç düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda housekeeping gen olarak 16s rRNA kullanılmıştır. Suşlardan izole edilen DNA Titertek Berthold Colibri Microvolume Spectro Nanodrop ölçümü ve jel elektroforezi ile doğrulanmıştır.

Elde ettiğimiz bulgular, QS genleri ile *blaOXA-51* ve *blaOXA-23* genlerinin varlığı ve amikasin, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem ve meropenem direnci arasında ilişki olabileceğini destekler nitelikte literatüre katkı sunmaktadır. Ancak bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında antibiyotik direnci ile mücadelede umut vadeden QS inhibisyonu stratejisinin ilerleme kaydetmesi antibiyotik direnci ile mücadele alanında yeni bir dönemin başlangıcı olabilir. Çalışmamız bu alandaki az sayıda araştırmadan biri olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gen Ekspresyonu; Antibiyotik Direnci; *Acinetobacter*; Quorum sensing.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF QUORUM SENSING AND ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN *ACINETOBACTER* SPP. STRAINS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SAMPLES

Dr. Sait Ramazan GÜLBAY

THESIS OF MEDICAL SPECIALTY

KONYA 2024

Acinetobacter spp., which has become an increasingly common cause of hospital-acquired epidemics worldwide in recent years, is an important cause of nosocomial infections. In particular, multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* is now considered to be of great clinical importance. Besides, many other *Acinetobacter* species can also cause nosocomial infections. In the literature, resistance to many antibiotic groups, including carbapenem, quinolone and tetracycline groups, has been previously reported for *Acinetobacter* spp.. This problem has escalated to an alarming level, especially with reports of developing resistance to polymyxins, which are used as a last resort in the treatment of resistant *A. baumannii* infections. In addition, it has been shown that Quorum Sensing (QS) systems in *A. baumannii* play a key role in various cellular mechanisms such as biofilm production and strengthen existing antibiotic resistance.

Information on antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. has generally been obtained from studies on *A. baumannii*. The mechanisms related to antibiotic resistance of non-*baumannii* species have not yet been sufficiently elucidated. In addition to the AmpC, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51* and *blaOXA-58* genes, genes that provide metallo-beta-lactamase production such as *blaVIM*, *blaIMP*, *blaSPM*, *blaGIM* and *blaSIM* are responsible for carbapenem resistance in *A. baumannii*. The genes responsible for resistance to tigecycline and colistin, which are used as antibiotics of last resort, are *tet(X)* and *mcr-1* genes, respectively.

The QS mechanism in bacteria organizes some abilities that contribute to resistance and increase virulence, such as biofilm production, and the search for "Quorum Quencher" that can inhibit this mechanism has increased recently. Such compounds are expected to inhibit the QS mechanism and thus reduce/prevent the development of drug resistance in bacteria. The genes that regulate this mechanism in *Acinetobacter* spp. with QS systems are *abaI* and *abaR* genes.

Today, bacteria have the ability to develop resistance to all antibiotics in different ways to survive. By inhibiting the QS mechanism between bacteria; Virulence factors regulated by this system, biofilm formation and the strategy of weakening bacterial resistance mechanisms are promising in preventing resistant bacterial infections. Therefore, the relationship between QS and antibiotic resistance mechanisms of bacteria needs to be further elucidated.

In our study, 99 *Acinetobacter* spp. isolated from various clinical samples were identified by VITEK MS MALDI-TOF (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) and their antibiotic susceptibilities were determined by the BD Phoenix automated system (Becton-Dickinson, USA). strain was used. AmpC, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51*, *blaOXA-58*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaSPM*, *blaGIM*, *blaSIM* *tetX*, *mcr-1* and QS genes *abaI*, *abaR* were detected by DNA isolation and RT-PCR. Isolates carrying and not carrying both the QS genes *abaI* and

abaR were evaluated as two separate groups, and the presence of the mentioned antibiotic resistance genes and resistance levels for various antibiotics were compared between these groups. In our study, 16s rRNA was used as the housekeeping gene. DNA isolation was confirmed by Titertek Berthold Colibri Microvolume Spectro Nanodrop measurement and gel electrophoresis.

Our findings contribute to the literature by supporting that the expression of QS genes and *blaOXA-51* and *blaOXA-23* genes may be related. Still, a lot of study has to be carried out in this area. The progress of the promising QS inhibition strategy in combating carbapenem resistance in Acinetobacter infections may be the beginning of a new era in the field of combating antibiotic resistance. Our study is one of the few studies conducted in this field.

Keywords: Gene Expression; Antibiotic Resistance; Acinetobacter; Quorum Sensing.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
RESİMLER	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. <i>ACINETOBACTER</i> SPP.	4
2.1.1. TARİHÇE VE TAKSONOMİ	4
2.1.2. GENEL MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	5
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.1.4. PATOGENEZ VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ	9
2.1.4.1. PORİNLER VE OMP'LER.....	10
2.1.4.2. LİPOLİSAKKARİTLER	12
2.1.4.3. KAPSÜL.....	12
2.1.4.4. FOSFOLİPAZLAR	13
2.1.4.5. SEKRESYON VE SALGI SİSTEMLERİ	14
2.1.4.6. DIŞ MEMBRAN VEZİKÜLÜ	14
2.1.4.7. DEMİR KAZANIM SİSTEMLERİ.....	15
2.1.4.8. PENİSİLİN BAĞLAYICI PROTEİN 7/8 VE BETA-LAKTAMAZ	16
2.1.4.9. PİLİ	16
2.1.4.10. HEMOLİTİK AKTİVİTE.....	17
2.1.4.11. BİYOFİLM ÜRETİMİ	18
2.1.4.12. EFLUKS SİSTEMLERİ	19
2.2. <i>ACINETOBACTER</i> SPP.'DE ANTİBİYOTİK DİRENCİ	20
2.2.1. BETA-LAKTAM DİRENCİ	21
2.2.2. AMİNOGLİKOZİD DİRENCİ.....	26
2.2.3. TETRASİKLİN DİRENCİ.....	27
2.2.4. KİNOLON DİRENCİ	27

2.2.5. POLİMİKSİN DİRENCİ.....	28
2.3. QUORUM SENSİNG.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. BAKTERİ İZOLATLARI	31
3.2. İDENTİFİKASYON VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ	32
3.3. DNA İZOLASYONU VE PCR ÇALIŞMASI	32
3.3.1. DNA İZOLASYONU	32
3.3.2. REAL TIME PCR.....	33
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR.....	50

TABLULAR

Sayfa No

Tablo 2.1. <i>Acinetobacter</i> spp. Taksonomisi (Baumann vd., 1968).....	5
Tablo 2.2. <i>Acinetobacter</i> spp. Kategorizasyonu (Baumann vd., 1968)	5
Tablo 2.3. <i>A. baumannii</i> 'de Beta-laktamaz Direnç Mekanizmaları(Kyriakidis vd., 2021) 24	
Tablo 3.1. RT-PCR Protokolü	34
Tablo 3.2. PCR Reaksiyon Sıcaklık ve Süreleri	34
Tablo 3.3. Kullanılan Primerler	35
Tablo 4.1. İzolatların Antibiyotik Direnç Oranları	36
Tablo 4.2. <i>A. baumannii</i> ve Non- <i>baumannii</i> suşların QS istatistikleri	38
Tablo 4.3. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları ve QS İle İlişkisi.....	39
Tablo 4.4. İzolatlardaki QS Genleri <i>abaI/R</i> ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İlişkisi	40
Tablo 4.5. İzolatlardaki Antibiyotik Direnç Genlerinin QS İle İlişkisi	42
Tablo 4.6. İzolatlardaki QS Genleri <i>abaI/R</i> ve Direnç Genlerinin İlişkisi.....	43
Tablo 5.1. Çeşitli Çalışmalarda CRAB İzolatlarında Tespit Edilen <i>blaOXA</i> Genleri ve Yüzdeleri	46

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 2.1. <i>Acinetobacter</i> spp.'nin Avrupa ülkelerindeki karbapenemlere (imipenem/meropenem) dirençli istilacı izolatların dağılımı (CAESAR, 2023).....	8
Şekil 2.2. <i>A. baumannii</i> virülans faktörleri (Skariyachan vd., 2019).....	10
Şekil 2.3. <i>A. baumannii</i> antibiyotik direnç mekanizmaları (Kyriakidis vd., 2021).....	21
Şekil 2.4. LuxI-R sistemi üzerinden Gram negatif bakterilerdeki QS mimarisi (X. Zhao vd., 2020).....	29
Şekil 2.5. Agr sistemi üzerinden oligopeptit sinyalizasyonu ile Gram pozitif bakterilerdeki QS mimarisi (X. Zhao vd., 2020)	30

RESİMLER

Sayfa No

Resim 4.1. Koyun kanlı agar ve EMB agar ile üretilmiş *A. baumannii* kolonileri 37

SİMGELER ve KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
mL	: Mililitre
µL	: Mikrolitre
rpm	: Dönme hızı
sn	: Saniye
dk	: Dakika
%	: Yüzde
MBL	: Metallo-beta-lakamaz
RT-PCR	: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
cDNA	: Komplementer DNA
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
EDTA	: Etilen diamin tetra asetikasit
ESKAPE	: <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> ve <i>Enterobacter</i> spp.
MDR	: Çoklu İlaç Dirençli
ABC	: <i>A. baumannii-calcoaceticus</i> kompleksi
XDR	: Genişlemiş ilaç dirençli
PDR	: Pan ilaca dirençli
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
OXA	: Oksasilinaz
CRAB	: Karbapenem dirençli <i>A. baumannii</i>
QQ	: Quorum quencher
QS	: Quorum sensing
AHL	: Açıl homoserin lakton
EMB	: Eozin-metilen blue
LPS	: Lipopolisakkarit
OMV	: Dış membran vezikülü
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
HMP-AB	: Heat-modifiable protein
Da	: Dalton
OmpA	: Dış membran proteini A

Omp	: Dış membran proteini
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
TLR-4	: Toll-like reseptör 4
PL	: Fosfolipaz
T1SS	: Tip I sekresyon sistemi
T2SS	: Tip II sekresyon sistemi
T4SS	: Tip IV sekresyon sistemi
T5SS	: Tip V sekresyon sistemi
T6SS	: Tip VI sekresyon sistemi
AG	: Aminoglikozid
AME	: Aminoglycoside modifying enzymes (Aminoglikozid değiştirici enzimler)
CAESAR	: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı)
EARS-Net	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı)
TNF	: Tümör nekroz faktör
SHİE	: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acinetobacter spp. Hollandalı mikrobiyolog Beijerinck, 1911 yılında tanımlamış Gram negatif (ancak bazen ayrımı zordur), hareketsiz, aerob, oksidaz negatif, katalaz pozitif ve nonfermantatif kokobasillerdir (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996; Towner, 2009). Cins adını Yunanca "hareket etmeyen" anlamına gelen "acinetus" ve Latince basil anlamına gelen "bakter" kelimesinden almıştır. Şu ana kadar bu cinsine ait 63 tür tanımlanmış olup bunların çoğu patojen olmayan çevresel organizmalardır (LPSN - List of prokaryotic names with standing in nomenclature, 2023).

Bu cinsine ait mikroorganizmalar başlangıçta düşük virülansa ve çok az klinik öneme sahip fırsatçı komensaller olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda yoğun bakım ünitelerinin yaygınlaşması, mekanik ventilasyon ekipmanlarının ve venöz kateterlerin daha sık kullanılması ve özellikle antibiyotik kullanımının artmasıyla birlikte *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti artmıştır. *Acinetobacter*'in etken olduğu bildirilen enfeksiyonların çoğu *A. baumannii* türüyle ilişkilidir ve onu *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* takip etmektedir. *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. schindleri* ve *A. ursingii* gibi diğer türlerin zaman zaman patojen olduğu rapor edilmiştir. Ancak hem klinik veri analizleri hem de hayvan modeli çalışmaları *A. baumannii*'nin en öldürücü tür olduğunu göstermektedir (Malta vd., 2020). *A. baumannii*, antibiyotik direnci geliştirerek insan sağlığına küresel bir tehdit oluşturan ESKAPE(*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp.) grubu organizmalarından biridir (Tacconelli vd., 2018). Her ne kadar *A. baumannii* enfeksiyon oranları diğer ESKAPE patojenleriyle karşılaştırıldığında nispeten düşük olsa da, tüm küresel *A. baumannii* izolatlarının yaklaşık %45'i çoklu ilaca dirençli (MDR) olarak kabul edilmekte ve oranlar Amerika Birleşik Devletleri, Latin Amerika ve Orta Doğu'da %60'ı aşmaktadır. Türkiye ve Yunanistan'da MDR oranlarının %90'ı aştığını bildirmiştir (De Oliveira vd., 2020).

A. baumannii-calcoaceticus kompleksi (ABC) türleri (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. dijkschoorniae*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. seifertii*), *Acinetobacter* cinsinin tıbbi açıdan en önemli filo grubudur ve klinikte en sık karşılaşılan üyesi *A. baumannii*'dir. Dünya genelinde, ABC türlerinin antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı son 30 yılda azalmıştır ve birçok izolat (başta *A. baumannii*) artık çoklu ilaca dirençli (MDR) veya genişlemiş ilaç dirençli (XDR) olarak karşımıza çıkmaktadır (Karlowsky vd., 2022). Bilhassa *A. baumannii* fizyolojisinin önemli bir özelliği hızlı direnç geliştirme eğilimidir.

2011'den 2016'ya kadar, karbapenem ve beta-laktam sınıfı antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* izolatlarının oranı dünya çapında %30'un üzerinde artmıştır (De Oliveira vd., 2020).

Antibiyotik direnci dünya çapında sağlık sistemleri için maliyetlerin artmasına neden olan önemli bir olgu olarak ortaya çıkmıştır. Son yıllarda hem hastanede kalış süresinin hem de tedavinin uzaması nedeniyle ciddi morbidite, mortalite ve artan maliyetle ilişkilendirilmiştir. Cephanemizde yeni antimikrobiyal maddeler bulunmasına rağmen, direnç gelişimi geometrik bir hızla genişleyen bir sorun olarak devam etmektedir.

Acinetobacter türlerinde antibiyotik direncinin mekanizmaları üç gruba ayrılabilir. İlk olarak, membran geçirgenliğini azaltarak veya antibiyotiğin dışı akışını (efluks) artırarak ve dolayısıyla hedefe erişimi engelleyerek direnç elde edilebilir. İkinci olarak, bakteriler antibiyotik hedefini genetik mutasyon veya translasyon sonrası modifikasyon yoluyla koruyabilir. Ve son olarak antibiyotikler hidroliz veya modifikasyon yoluyla doğrudan etkisiz hale getirilebilir (Kyriakidis vd., 2021).

Beta-laktamazlar, *Acinetobacter* cinsi için en önemli direnç mekanizması olmaya devam etmektedir; periplazma içinde yoğunlaşarak hücre duvarındaki penisilin bağlayıcı protein (PBP) hedefine ulaşmadan önce beta-laktam ajanlarını hidroliz ederler. Bu bakteriler için karbapenem direncinde de rol alan AmpC'lerin yanında oksasilinazlar (OXA) olarak OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 ayrıca metallo-beta-laktamazlar (MBL) olarak da VIM, IMP, SIM, SPM ve GIM sıklıkla rapor edilmektedir (De Oliveira vd., 2020; Ellington vd., 2007; Woodford vd., 2006).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) kolistin ve tigesiklin, minosiklin gibi ajanlar klinik yanıtları çok etkili olmasa da elimizdeki son silahlardır ancak bu ilaçlara karşı direncin de ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kolistin direncinin mekanizması muhtemelen *A. baumannii*'nin lipopolisakaritindeki modifikasyonlarda yatmaktadır, tetrasiklin direnci ise muhtemelen efluks pompası ilişkilidir (Perez vd., 2007). Bunun yanında özellikle kolistin istenmeyen yan etkileri nedeniyle etkin bir şekilde kullanılamamakta ve yeni geliştirilen betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları ile birlikte sinerjizm halinde etkili olabilmektedir (Liang vd., 2023).

Antimikrobiyal direnç probleminin giderek büyüyor oluşu bilim dünyasında alternatif strateji arayışlarına sebep olmuştur. Çünkü yeni antimikrobiyallerin keşfi için gereken sürenin fazla olması ve maliyetin giderek artmasına karşın mikroorganizmaların direnç geliştirme kabiliyetleri de güçlenmiştir. Son yıllarda antimikrobiyal direnç probleminin çözümü bulmak amacıyla popüler hale gelen quorum quencer (QQ) olarak

tanımlanan anti-quorum sensing Ajanlar umut vericidir(Bouyahya vd., 2022; Seleem vd., 2020).

Quorum sensing (QS) ya da çekirdek algılama, mikrobiyomda yaygın olarak bulunan ve hücre yoğunluğuyla ilişkili olan hücreden hücreye bir iletişim sistemidir. Belli bir sayıdaki koloni popülasyonu, yeterli yoğunlukta açıl homoserin lakton (AHL) sinyal molekülü üreterek, biyofilm üretimi, çeşitli virülans faktörleri ve ilaç direnci mekanizmaları dahil olmak üzere birçok derin hücresel süreci etkinleştirebilmekte, antibiyotikleri tolere edebilmekte ve patojenitesini arttırabilmektedir (X. Zhao vd., 2020).

A. baumannii'nin kromozomal olarak kodlanmış LuxI ve LuxR homologlarından oluşan bir AHL tabanlı QS sinyal sistemi vardır. *Abal* geni, 3-hidroksi-dodekanoil-(L) homoserin laktonun (3-OH-C12 HSL) sentezinden sorumludur. Bu ligandın reseptörü *abaR* tarafından sentezlenir. Bu sistemin kullanım onayı almış çeşitli terapötikler veya çeşitli bitkisel ekstratlar ile inhibe edilmesi halinde antimikrobiyal tedavinin etkinliği arttırılabilir, tedavi rejimlerinde daha düşük dozlarda antimikrobiyal kullanılarak olası yan etkilerin önüne geçilebilir (Kalia, 2013; Seleem vd., 2020).

A. baumannii suşları ile yapılan bir çalışmada, QS'nin *A. baumannii*'de ilaca direnç genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, QS sinyal molekülleri, MDR *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir hedef olabilir (Dou vd., 2017a).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* spp. suşlarındaki antibiyotik duyarlılıkları, direnç genlerinin ve QS genlerinin varlığı ve ekspresyon düzeyleri moleküler yöntemler ile çalışılmış ve analiz edilmiştir. Böylece *Acinetobacter* spp. için antibiyotik direnç genleri ve QS genleri arasındaki olası paralellikler irdelenmiş, QQ stratejisi ile üstesinden gelinmesi olası antibiyotik direnç mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Acinetobacter* spp.

Gelişmiş ülkelerde, dirençli Gram negatif basillerin sebep olduğu hastane enfeksiyonlarının kontrolü son 20 yılda önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan dirençli mikroorganizmalar 1970’lerde *Enterobacteriaceae* ailesine ait iken, hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin terapötik kullanımının artmasıyla birlikte *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* ve *A. baumannii* gibi zorunlu aerobik Gram negatif basillerin prevalansı yükselmiştir (Bergogne-Bérézın & Towner, 1996).

Acinetobacter cinsinin sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara (SHİE) neden olan üyeleri, ABC kompleksini oluşturan türlerdir (Marı-Almirall vd., 2019; Singkham-In & Chatsuwan, 2018).

2.1.1. Tarihçe ve Taksonomi

İlk kez Beijerinck tarafından topraktan izole edilen *Acinetobacter* spp. 1800’lü yıllarda Morax-Axenfeld basilleri olarak anılmış olsa da 1911 yılında *Micrococcus calcoaceticus* olarak adlandırılmıştır (Bergogne-Bérézın & Towner, 1996; Peleg vd., 2008). Brisou ve Prevot tarafından 1954 yılında karakteristik özellikleri belirlenen ve Gram negatif, pigmente sahip olmayan, hareketsiz, sporsuz, kapsüllü, zorunlu aerobik ve nonfermentatif kokobasiller olan bu cinsin adı Yunanca hareketsiz anlamına gelen “akinetos” ve basil anlamına gelen “bacter” sözcüklerinden üretilmiştir (Brisou & Prevot, 1954). 1971’de Baumann ve arkadaşlarının önerisiyle *Acinetobacter* spp. resmi olarak *Moraxellaceae* ailesi içinde kabul edilmiştir (Baumann, 1968).

DNA-DNA hibridizasyon metoduyla yapılan taksonomik çalışmalar sonucunda 1987 yılında 12 farklı genomik tür keşfedilebilmişken bu sayı günümüzde 82’ye ulaşmıştır (Bouvet & Grimont, 1987; LPSN - List of prokaryotic names with standing in nomenclature, 2023). Bilimsel olarak sıklıkla karşılaşılan türler: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. radioresistens*’dir. *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* büyük bir benzerlik göstermektedir. Fenotipik özellikleri çok benzer özellik gösteren bu dört bakteri türü ABC olarak adlandırılmıştır bu komplekse daha sonra *A. seifertii* ve *A. dijkschoorniae* de eklenmiştir. Belirtilen türler

sakkarolitik olmaları ve hemoliz özellikleri ile ayırt edilmektedir (Baumann, 1968). *A. baumannii* klinik örneklerde en sık izole edilen patojen tür olmak birlikte klinik olarak önemi olan diğer türler *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, genomik tür 3 ve genomik tür 6'dır. *A. johnsonii*, *A. lwoffii* ve *A. radioresistens* cilt florasında yer alan ve non-sakkarolitik *Acinetobacter* türleridir (Winn WJ, 2006).

Tablo 2.1. *Acinetobacter* spp. Taksonomisi (Baumann vd., 1968)

Alem	<i>Bacteria</i>
Şube	<i>Proteobacteria</i>
Sınıf	<i>Gamma Proteobacteria</i>
Takım	<i>Pseudomonadales</i>
Aile	<i>Moraxellaceae</i>
Cins	<i>Acinetobacter</i>

Tablo 2.2. *Acinetobacter* spp. Kategorizasyonu (Baumann vd., 1968)

Sakkarolitik		Non-sakkarolitik
Hemolitik	Non-Hemolitik	Non-Hemolitik
<i>A. alcaligenes</i> , <i>A. anitratus</i> , <i>A. haemolyticus</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>A. calcoaceticus</i> , <i>A. anitratus</i> , <i>A. calcoaceticus</i> <i>subsp. anitratus</i>	<i>A. calcoaceticus subsp. lwoffii</i> , <i>A. johnsonii</i> , <i>A. junii</i> , <i>A. lwoffii</i>

2.1.2. Genel Mikrobiyolojik Özellikler

Acinetobacter spp. hareketsiz, katalaz pozitif, oksidaz negatif, indol negatif ve non-fermentatif Gram negatif kokobasillerdir. Doğada toprak, su ve çevreyle etkileşim halinde olan her türlü ortamda yaygın olarak bulunmaktadır. Cansız yüzeylerde uzun süre hayatta kalarak SHİE'lerin önemli bir kısmını meydana getirmektedir. Bu bakteriler üremek için

herhangi bir üreme faktörüne veya özel koşullara gerek duymadıkları gibi zorlu koşullara da oldukça dayanıklıdırlar (Baumann, 1968). Aslında 20-30°C’de bile üreyebilse de en iyi üreme sıcaklıkları 33- 35°C’dir. Üremenin logaritmik fazında 0.9-1.6 µl çapında, 1.5-2.5 µl uzunluğundadırlar ve mikroskopide genellikle çiftler halinde veya kısa zincirler halinde görünürken durağan fazda kok benzeri görünmektedirler (Jung & Park, 2015).

Hücre duvarı, diğer Gram negatif bakterilerin hücre duvarı yapısındadır; fakat peptidoglikan tabakasında kristal viyole boyasını tutma eğiliminden dolayı Gram boyama ile hazırlanan preparatlarda Gram pozitif kok benzeri görünebilmektedir bu da ayrımını güçleştirmektedir (Prashanth & Badrinath, 2005). Bu yüzden bu bakteriler, Gram boyalı preparatlarda *Neisseria* ve *Haemophilus* cinsleri ile karışabilmekle birlikte ayrımları oksidaz testi ile yapılabilmektedir. *Enterobacteriales* takımından ise non-fermantatif oluşu, nitratı indirgeyememesi ve zorunlu aerob olmasıyla ayrılmaktadır (ĞH Bahar, 2008).

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilen *Acinetobacter* spp.’ler, koyun kanlı agarda 37°C’de 18- 24 saat inkübasyon sonrasında karakteristik morfolojisi olan 2-3 mm çapında koloniler meydana getirmektedirler. Pigmentsiz, beyaz-krem renkli koloniler oluşturabildiği gibi bazı kapsüllü izolatlarda mukoid koloni görmek de mümkün olmaktadır (Winn WJ, 2006). Özellikle *A. haemolyticus* gibi bazı izolatlar, koyun kanlı agarda hemoliz yapabilmektedir. Eozin-metilen blue (EMB) agarda laktoz negatif ve mavi-grimsi koloniler meydana getirirken MacConkey agarda küçük, şeffaf ya da pembemsi, S tipi koloniler oluşturmaktadır (Prashanth & Badrinath, 2005). Üç şekerli demirli besiyerinde asit oluşturmadıklarından besiyerinde sarı renk değişimi gözlenememektedir. Klinik örneklerden kolaylıkla izole edilmesi için bazı seçici besiyerleri de mevcut olmakla birlikte yaygın değildir. Bu besiyerlerinden en yaygın kullanılanları diğer mikroorganizmaların üremesini engelleyen bromkrezol moru, safra tuzları ve şeker bulduran Herellea agar ve bazı antibiyotikleri bulduran Leeds *Acinetobacter* Medium’dur. Dışkı ve toprak vb. kontamine örneklerden izole etmek için ise amonyum veya nitrat tuzları bulduran sıvı mineral besiyerleri tercih edilmektedir. Laboratuvar ortamında, *Acinetobacter*’ler arasında tür düzeyinde identifikasyon belirli biyokimyasal parametreler ve üreme özellikleri yardımıyla yapılabilmektedir. Klinikte yaygın olarak karşılaşılan türlerin ayrımında, glikozu oksitleyen, non-hemolitik ve 44°C’de üreyebilen türler *A. baumannii*; glikozu oksitleyemeyen, non-hemolitik türler *A. lwoffii*; hemolitik türler ise *A. haemolyticus* şeklinde adlandırılmaktadır. 37°C’de üreyememe özelliği *A. johnsonii* türünün karakteristik özelliğidir (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996).

2.1.3. Epidemiyoloji

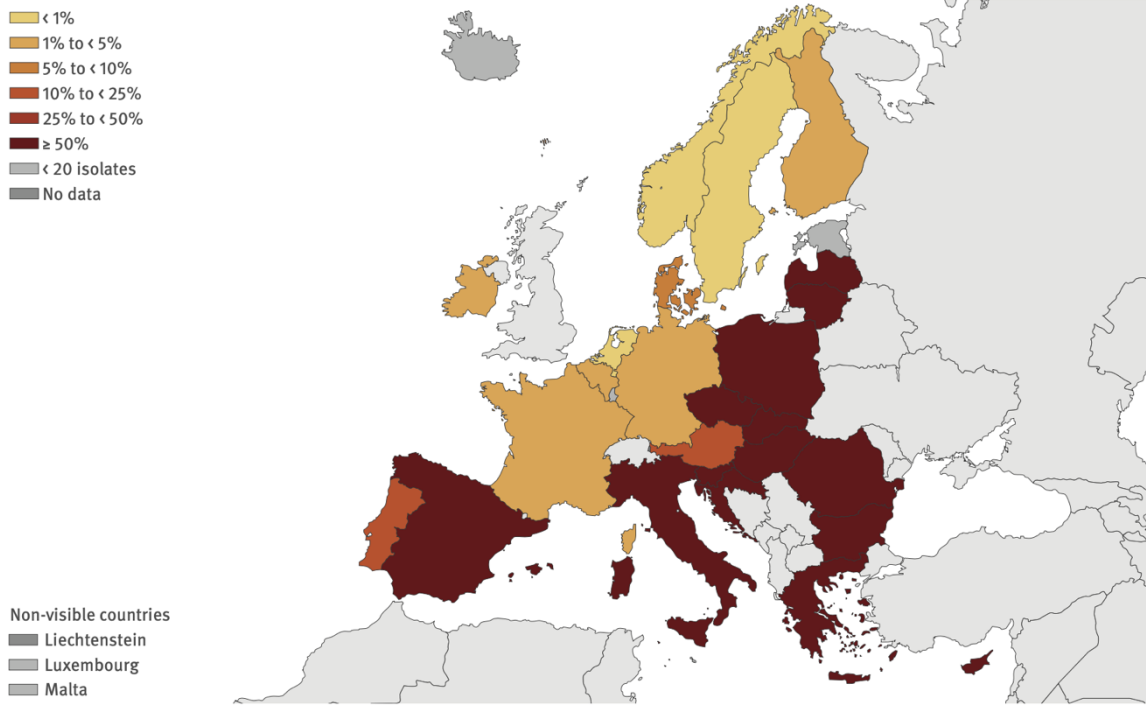
Acinetobacter türleri, hayatta kalmak için ihtiyaç duyduğu gereksinimleri en asgari düzeyde tutarak, birçok ortamda yaşayabilen, kliniklerde salgınlara yol açan önemli bir fırsatçı patojenlerdir. Susuz ortama dayanıklı olmaları, cansız yüzeylerde uzun süre hayatta kalabilmeleri ve farklı ısı ve pH seviyelerinden etkilenmemeleri, özellikle *A. baumannii* izolatlarının bu salgınlarda başlıca rol oynamasına sebep olmaktadır. *A. baumannii*'nin, sağlıklı insanların koltuk altı, kasık gibi nemli bölgelerindeki deri florasında, ağız boşluğunda ve barsak mikrobiyotasında bulunabildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Bergogne-Bérézin & Towner, 1996).

A. baumannii izolatlarının MDR olarak kabul edilebilmesi için kullanım onayı olan antibiyotik gruplarından en az üç veya daha fazlasına karşı direnç göstermesi gerekmektedir. Bu antibiyotik grupları; aminoglikozidler (amikasin, gentamisin), karbapenemler (imipenem, meropenem), kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), sefalosporinler (seftazidim, sefepim) ve polimiksinlerdir (kolistin ve polimiksin B) (Falagas & Kopterides, 2006; Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

Birçok bilim insanı, MDR *A. baumannii* suşlarının yayılma ihtimalini arttıran durumları araştırmış ve hastaların özelliklerini incelemiştir. Bu araştırmalardan yola çıkarak uzun süreli hastanede yatışın, sık cerrahi girişimin, yoğun bakımda uygulanan mekanik ventilasyonun, kan transfüzyonunun ve özellikle karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve gereksiz kullanımının MDR *A. baumannii* izolatlarının yaygınlaşmasına neden olabildiği gösterilmiştir (Falagas & Kopterides, 2006; Karageorgopoulos & Falagas, 2008).

Acinetobacter spp. ile ilgili çeşitli epidemiyolojik çalışmalara göre, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinin yanında, Japonya, Çin, Hong Kong, Güney Kore ve Brezilya dahil olmak üzere dünyanın birçok farklı ülkesinde MDR *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlar bildirilmiştir (Zeina A Kanafani & Souha S Kanj, t.y.). Bunların büyük çoğunluğunun ise sağlık hizmeti ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hastane enfeksiyonlarının yanında özellikle tropikal bölgelerde sıcak ve nemli aylarda toplum kaynaklı pnömoni vakaları da bildirilmiştir (Doughari vd., 2011). Ayrıca Birleşik Krallık ve ABD ordusunda, Afganistan ve Irak'ta görevleri sırasında yaralanan askeri personellerden oldukça dirençli ABC kompleksi izole edildiği tespit edilmiştir (Peleg vd., 2008).

Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARS-net) verilerine göre 2022 yılında 8.865 *Acinetobacter* spp. izolatında yapılan araştırmaya göre meropenem ve imipenem direnci Fransa ve Almanya’da %5-10, Yunanistan, Bulgaristan ve İtalya’da bu oran %50-98 aralığında tespit edilmiştir. Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı (CAESAR) verileri de Avrupa’daki bu verileri destekler mahiyettedir (CAESAR, 2023; EARS-net, 2022).



Şekil 2.1. *Acinetobacter* spp.’nin Avrupa ülkelerindeki karbapenemlere (imipenem/meropenem) dirençli istilacı izolatların dağılımı (CAESAR, 2023)

Türkiye’de ise CAESAR verilerine göre 2021 yılında *Acinetobacter* spp. direnç oranları karbapenemler için yaklaşık %93, aminoglikozidler için yaklaşık %85, kinolonlar için yaklaşık %94’tür.

Türkiye’de 2017 yılında raporlanan 2620 *Acinetobacter* spp. izolatının %45’i yoğun bakım ünitelerinden izole edilmişken, 2021 yılında 3516 izolatın %83’ü yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Türkiye genelinde altmışın üzerinde laboratuvarında izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları arasında *Acinetobacter* spp. oranı 2017 - 2021 yılları arasında yakın seyretmiş ve yaklaşık %14 olarak tespit edilmiştir (CAESAR, 2023).

İnsanlarda potojen olan türlerden *A. baumannii* MDR ve pan ilaç dirençli (PDR) suşları ile mortalitesi yüksek SHİE’lere neden olurken, klinik salgınlarda en çok görülen tür

olsa da diğer ABC üyeleri de ciddi hastalıklar oluşturmaktadır. Dünya genelindeki klinik laboratuvarlarda identifikasyondaki teknolojik sınırlamalar sebebiyle tam anlamıyla ayırım yapılamayan non-baumannii *Acinetobacter* spp. hakkında yapılan araştırmalar ise sınırlıdır (Wisplinghoff vd., 2012).

A. johnsonii ve *A. lwoffii* olumsuz çevre koşullarında canlı kalabildikleri gibi domuz pastırması, yumurta, pastörize süt ve balık benzeri dondurulmuş gıdalarda da üreyebilmektedir. *A. lwoffii* orofarenks ve derinin normal florasında bulunan, hastane enfeksiyonlarında ve immünkompromize hastalarda izole edilen bir patojendir. *A. lwoffii*'ye bağlı toplum kökenli enfeksiyon vakalar pnömoni, akut gastroenterit, karaciğer apsisi, septisemi ve endokardit olarak bildirilmiştir (Winn WJ, 2006).

A. nosocomialis türü 1996 yılında kalça enfeksiyonlu bir hastadan izole edilmiştir. ABC kompleksi üyelerindedir. Düşük virülanslı fırsatçı bir patojen olmasına karşın virülans faktörleri açısından detaylı şekilde incelenmiştir. *A. nosocomialis* daha önce *A. baumannii* olarak adlandırılrsa da genom dizilimindeki farklardan ötürü yeniden sınıflandırılmıştır. *A. nosocomialis*'te birçok potansiyel virülans faktörü gösterilmiştir. Bunlar, CTFR inhibitör faktör, protein O-glikosilasyon sistemi, tip-I salgı sistemi, tip-II salgı sistemi, dış zar veziküllerinin salgılanması, dış membran proteini A (OmpA), CpaA proteaz ve QS şeklinde sıralanabilir (Carruthers vd., 2013).

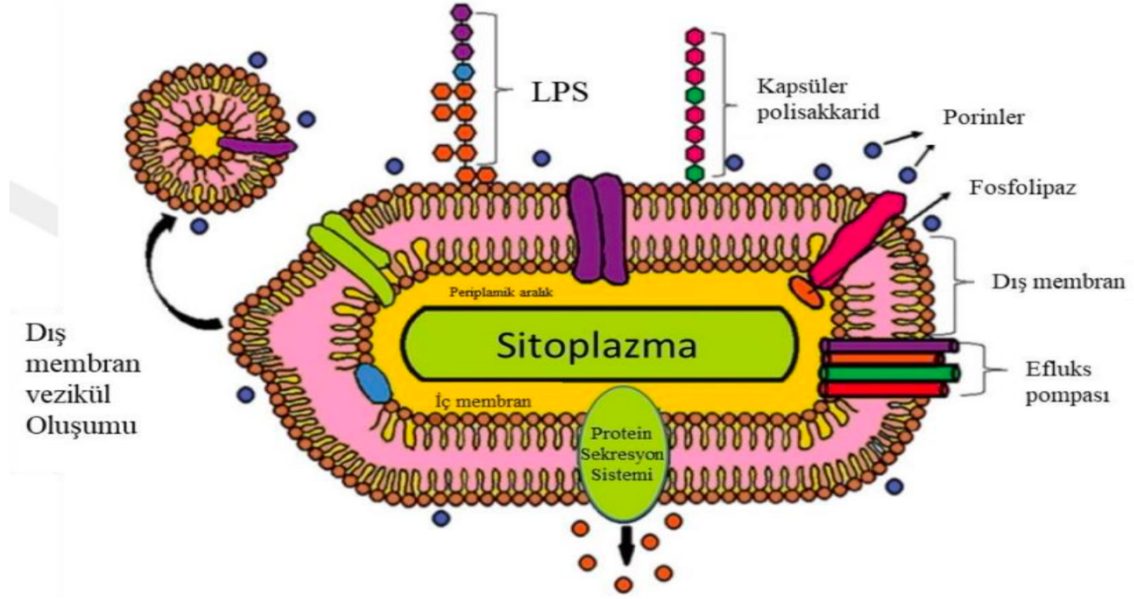
ABC kompleksi üyelerinden olan *A. pittii*, çevrede yaygın bulunmakta ve yiyeceklerin, hayvanların kontaminasyonuna sebep olmaktadır. İnsanlarda deri veya ağız yoluyla enfeksiyona sebep olur (Chusri vd., 2014). Nadir olarak karşılaşılsa da *A. pittii* ile enfekte hastaların ölüm oranı %15 tir (Wisplinghoff vd., 2012).

A. junii, esas olarak önceden antimikrobiyal tedavi görmüş, invaziv prosedürler veya malignite geçirmiş hastaları etkileyen fırsatçı bir patojendir. *A. junii*'nin neden olduğu yeni ortaya çıkan enfeksiyonlar ve hastaneden edinilen *A. junii* izolatlarında artan antimikrobiyal direnç izlenmelidir (Chusri vd., 2014).

2.1.4. Patogenez ve Virülans Faktörleri

Bir mikroorganizmanın konak hücrede hastalık oluşturma yeteneğine patojenite denilmektedir. Mikroorganizmaların konakta yerleşmesine, üreyip kolonize olmasına, konak hücrelerini hasara uğratarak hastalık meydana getirmesine virulans, bu olaylardan sorumlu faktörlere de virulans faktörleri adı verilir. *Acinetobacter* spp. içerisinde daha

yaygın olan ve nispeten daha çok önem taşıyan tür *A. baumannii* olduğundan, bu tür detaylıca araştırılmış ve ilişkili birçok virülans faktörü tanımlanmıştır. Bu virülans faktörleri: porinler, lipopolisakkaritler (LPS), kapsül oluşturma, fosfolipaz üretimi, protein sekresyon sistemleri, dış membran vezikülü (OMV), demir kazanımı mekanizmaları, PBP 7/8, pili/hareket kabiliyeti, hemolitik aktivite, biyofilm oluşturma, efluks pompaları ve QS'tir (Skariyachan vd., 2019).



Şekil 2.2. *A. baumannii* virülans faktörleri (Skariyachan vd., 2019)

2.1.4.1. Porinler ve OMP'ler

Porinler, hidrofilik maddeler için geçirgenliği çok az olan, çift sıralı lipid yapılı membranlar boyunca moleküllerin taşınmasına olanak sağlayan kanallar oluşturabilen proteinlerdir. Birçok farklı görevi bulunmaktadır. Porinler, diğer hücrelere adhezyon ve bakterisidal bileşiklerin Gram negatif bakterilerin yüzeyine bağlanmasına karşı potansiyel hedef odaklı hareket ederek gerekli virülans cevabını oluşturmaktadır. Antibakteriyel etkiden kaçmak, bakteride oluşan varyasyonlar veya antibiyotiklerin varlığına yanıt olarak porin ekspresyonu düzenlenmesi, birçok bakterinin uyguladığı hayatta kalma stratejileridir. Porinler direnç mekanizmalarında da kritik bir öneme sahiptirler (Martí vd., 2006).

A. baumannii'de dış membran ve sitoplazmik membran arasındaki periplazmik aralık; proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz gibi hidrolitik enzimler ve penisilin bağlayıcı proteinlerin de aralarında bulunduğu çok sayıda proteini barındırmaktadır (Seifert vd.,

1993). Gram negatif bakterilerde, periplazmik aralıktaki proteinler, enzimler, LPS, DNA ve RNA gibi moleküllerden oluşan Omp'ler bulunmaktadır (C. R. Lee vd., 2017). *Acinetobacter* türleri özellikle OmpA, proteazlar ve fosfolipazların (PL'lerin) da dahil olduğu çeşitli virülans faktörlerini içeren dış membran vezikülleri salgılamaktadır. Bakterilerin bu veziküller sayesinde doku parçalayıcı enzimleri içeren molekülleri konak hücrelere aktararak hem konak immün cevabından korunduğu hem de konak hücrede sitotoksositeye sebep olduğu gösterilmiştir (Russo vd., 2010).

A. baumannii'nin ana porini, dış membranda yer alan ısıya karşı hassas bir protein olan 'heat-modifiable protein (HMP-AB)'dir (Vila vd., 2007). HMP-AB ile ilgili gen, molekül kütlesi 35.636 Da olan 346 amino asit içeren bir proteini kodlamakta ve monomerik porinlere benzer biçimde zarda birleşik durmaktadır (Gribun vd., 2004). Amino asit dizi analizi, Gram negatif bakterilerdeki porinlerin yapısını ortaya koyar, oldukça negatif bir hidropati indeksi, hidrofobik kalıntı uzantılarının yokluğu, hafif negatif bir toplam yük, düşük kararsızlık indeksi, yüksek glisin içeriği ve sistein kalıntılarının yokluğu porinlerin genel yapısını teşkil etmektedir. HMP-AB'nin diğer Omp'lerle sekans kıyaslaması, *Enterobacteriaceae* monomerik OmpA ve *P. aeruginosa*'nın OmpF ile net bir homolojiyi ortaya koymaktadır. OmpA, *A. baumannii*'nin sahip olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş ve özellikleri iyi bilinen bir virülans faktörüdür. OmpA, sitokrom C ve apoptozu indükleyen 'b-barrel' olarak isimlendirilen fiçı biçiminde olan bir porindir. OmpA, yüzey motilitesi ve biyofilm oluşumuyla *A. baumannii*'nin canlılığını sürdürmesi üzerinde direkt etkilidir (C. R. Lee vd., 2017). Bu porinler, yaklaşık olarak 800 Da'ya kadar olan kütleye sahip beta-laktamların ve sakkaritlerin geçişine olanak tanıyan yavaş porinler olarak bilinmektedir (Gribun vd., 2003; Nitzan vd., 1999). Bu gruba dahil olan yavaş porinler, küçük boyuttaki çözünen moleküllerin çok daha yavaş difüzyonunu sağlarken *E.coli*'nin OmpF kanalından geçemeyen çok daha büyük boyuttaki çözünen moleküllerin difüzyonuna da izin vermektedir. Bu nedenle, klasik trimerik porin bulundurmayan organizmalarda, bu grubun proteini ana porin olarak fonksiyon görmekte ve yüksek düzeyde içsel direnç katkıda bulunmaktadır (Nikaido, 2003). *A. baumannii*'nin sahip olduğu HMP-AB porini, antibiyotiklerin hücre içine girişinden sorumludur. HMP-AB porinin kaybı penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklere direnç gelişmesine sebep olmaktadır. Bu porinin aşırı ifadesi sefalosporinlerin hücre içine girişinde artışa neden olarak, AmpC enzimi varlığında dahi sefalosporinlere karşı duyarlılığın artışına sebep olmaktadır (Vila vd., 2007). OmpA geninin inhibisyonu, bazı antibiyotiklerin (kloramfenikol, aztreonam ve nalidiksik asit)

minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini önemli ölçüde düşürmektedir (Smani vd., 2014). OmpA, OMV'lerin oluşumunun düzenlenmesinde rol almaktadır. Bunun yanında OmpA, fibronektin ile etkileşime girerek epitel hücrelerine adhezyon ve invazyonda işlev görmektedir (C. R. Lee vd., 2017). *A. baumannii*'nin sahip olduğu Omp 33-Omp 36 proteinleri, suyun geçişi için köprü işlevi görmekte ve apoptozu indükleyerek patogeneizde kritik bir rol oynamaktadır (Rumbo vd., 2014).

2.1.4.2. Lipopolisakkaritler

LPS, *A. baumannii*'nin dış membranındaki önemli faktörlerdendir ve LPS'lerin yapısında endotoksin özelliği gösteren lipid A, oligosakkarit çekirdek ve tekrarlayan O - antijeni bulunmaktadır (C.-R. Lee vd., 2013). Lipid A, LPS'nin immün sistemi uyarıcı komponentidir ve daha önceki çalışmalara göre bütün Gram negatif bakterilerde var olduğu sanılmaktaydı. Son on yıl içinde *Acinetobacter* türlerinin *N. meningitidis* ve *M. catarrhalis* ile birlikte lipid A'nın yokluğunda hayatta kalabilen üçüncü Gram negatif patojen olduğu keşfedilmiştir. Lipid A içermeyen *A. baumannii* ilk olarak Moffatt ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Moffatt vd., 2010).

Diğer Gram negatif bakterilerin aksine *A. baumannii* lipid A içeriğinde bulunan palmitoil transferaz homologunu kodlayamamaktadır; bu nedenle, hekza-açillenmiş lipid A'nın modifikasyonu, sentez sırasında bir ve iki lauril açil zincirinin eklenmesi yoluyla gerçekleşmektedir. Bu modifikasyon, katyonik antimikrobiyal peptidlere karşı daha dirençli, Toll-like reseptör 4'ü (TLR4) daha az uyaran hepta-açillenmiş lipid A'nın meydana gelmesini sağlamaktadır (Boll vd., 2015; Lopalco vd., 2017).

LPS, makrofajlardan tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin-8'in salınmasını sağlayan, bu şekilde bakterinin virülansına katkı sağlayan immünoreaktif fonksiyona sahiptir, dahası TLR4 aracılı makrofaj aktivasyonunda oldukça kritik olan immünoreaktif rolü vardır (Lin vd., 2012; Rossi vd., 2016). LPS'deki modifikasyonlar, elimizdeki son çare antimikrobiallerden olan kolistin gibi ilaçlara duyarlılığı azaltmaktadır (Chin vd., 2015).

2.1.4.3. Kapsül

Kapsül yapısı biyofilm üretimi, ökaryotik hücrelere adhezyon ve antibiyotiklere karşı direnç gelişimi ile ilgili olan, klinik *A. baumannii* izolatlarının bazıları tarafından eksprese edilen ve konakçı immün sisteminden kaçışı sağlayan önemli virülans faktörlerinden biridir. *A. baumannii*'nin ekzopolisakkarit üretimini antimikrobiallerin MİK değerlerinin altında

arttırdığı ve bu aşırı üretimin geri dönüşümlü olduğu, mutasyonel olmadığı gösterilmiştir. Yani düşük konsantrasyondaki antimikrobiyal strese karşı bir modifikasyon sağlanmaktadır (Geisinger & Isberg, 2015).

A. baumannii genomunda kapsüler polisakkaritlerin üretimini yöneten K lokus olarak isimlendirilen korunmuş bir gen bölgesi mevcuttur (Liou vd., 2014). K lokusunun bazı subinhibitör konsantrasyonlardaki antibiyotiklere cevap olarak kapsül üretimini arttırmasıyla birlikte çoklu ilaca direnci kolaylaştırdığı gösterilmiştir. K lokus genlerinin ekspresyonu da, BfmRS iki bileşenli regülatör sistem tarafından yönetilmektedir. Kapsül üretimi, belirli antimikrobiyallere (kloramfenikol ve eritromisin) karşı çevresel uyarılara cevap olarak iki bileşenli düzenletici sistem olan BfmRS tarafından artış yönünde regüle edilir ve bu da ekspresyonda artış ve artan antimikrobiyal dirençle sonuçlanır. BfmS geni ayrıca ökaryotik hücrelere adhezyon ve biyofilm üretiminde de rol oynayan bir faktördür (Geisinger & Isberg, 2015).

Kapsül üretimi için elzem olan başka genler de bulunmaktadır. Daha önce “ptk” ve “epsA” genlerinin inhibisyonu sonrası yapılan bir çalışmada kapsül yapısının bozulduğu, fagositozdan kaçışın ve yumuşak doku enfeksiyonlarının engellendiği gösterilmiştir (Russo vd., 2010). *A. baumannii*’de polisakkarit yapısında bir kapsül bulunmakta ve bu kapsül bakterinin fagositozdan kaçışında rol almaktadır. Bunu kompleman sisteminin aktivasyonunu önleyerek bakteri virülansını arttırarak yapmaktadır. Kapsülün hücre yüzeyindeki hidrofobik özelliği arttırdığı ve tıbbi cihazlara adhezyonda rolü olduğu düşünülmektedir (Winn WJ, 2006).

2.1.4.4. Fosfolipazlar

Fosfolipazlar (PL), fosfolipid metabolizmasında fonksiyon görmekte olan, birçok bakteride virülans faktörü olarak bilinen bir lipolitik enzimdir. Genel olarak PLA, PLC ve PLD olarak kategorize edilmektedir. Fosfolipit yapıdaki yıkım, konak hücredeki membran stabilitesini olumsuz etkilemekte ve konak immün cevabında değişikliklere sebep olabilmektedir (Flores-Díaz vd., 2016).

PLC ve PLD enzimleri *A. baumannii*’de tanımlanan virülans faktörleridir (Stahl vd., 2015). Daha önce *A. baumannii* ATCC 17978 izolatu ile yapılan bir araştırmada, bakteri şuşunda iki PLC geni (A1S-0043, A1S-2055) tespit edilmiş ve A1S-0043 geninin inhibisyonu sayesinde epitel hücrelerinde sitotoksik etkinin azaldığı gösterilmiştir (Fiester vd., 2016).

2.1.4.5. Sekresyon ve Salgı Sistemleri

Gram negatif bakterilerin birçoğunda olduğu gibi *A. baumannii*, çevre ve konak adaptasyonunu arttırmak için bazı proteinler salgılamaktadır. Bu bakteriler çeşitli sekresyon sistemleriyle bu proteinleri periplazmik aralığa salgılamakta ya da twin arjinin transport yoluyla bu proteinleri hücre dışına transfer etmektedir. Salgılanan proteinler, enfekte dokulardaki üremeye katkı sağlamak ve konak savunmasını manipüle etmedeki kritik rolleri sebebiyle terapötik hedef olarak dikkat çekmektedir (Korotkov vd., 2012).

Günümüzde *Acinetobacter* türlerinde beş farklı sekresyon sistemi (tip I, II, IV, V ve VI) tanımlanmıştır (Weber vd., 2017). Tip I sekresyon sistemi (T1SS), membran füzyon proteindir. Dış membranda ATP bağlayıcı transporter fonksiyonuyla proteinleri sitozolden hücre dışı ortama transfer eden üçlü bir sistemdir. Birçok T1SS substratı belirlenmiş ve bunların patogenezdaki bağlantısı gösterilmiştir (Harding vd., 2017). Tip II sekresyon sistemi (T2SS) birçok bakteride gösterilmiş ilk sekresyon sistemi olarak bilinmekte olan, iç ve dış membrana yerleşik bir protein kompleksidir (Harding vd., 2016). T2SS, dört alt gruptan ve 12-15 proteinden meydana gelen bir kompleksle birlikte bir psödopilus, bir iç zar platform düzeneği, bir dış zar kompleksi ve bir ATPaz yapısından oluşmaktadır (Campos vd., 2013). Gram negatiflerde virülansta etkili proteinlerin yanı sıra toksinlerin salınımı için T2SS'yi kullanır; bu nedenle, T2SS, çevresel ortama bağlı olarak bakteriler için hem patojeniteye hem de canlılığı sürdürmelerine olanak sağlamaktadır (Tauschek vd., 2002). Tip IV sekresyon sistemi (T4SS), DNA, plazmidler ve diğer mobil genetik elemanların konjugatif transferine olanak tanımaktadır (Liou vd., 2014; Smith vd., 2007). Tip V sekresyon sistemi (T5SS), *Acinetobacter* trimerik ototransporter olarak adlandırılan bir ototransporter sekresyon sistemidir. Bu sekresyon sistemi fonksiyon görürken enerjiye ihtiyaç duymaz. Tip VI sekresyon sistemi (T6SS) ökaryot veya prokaryot hücreleri hedefleme sırasında rol almakta, peptidoglikan hidrolazlar, nükleazlar veya hücre zarlarını hedefleyerek bir dizi toksin salgılamaktadır (Elhosseiny & Attia, 2018). *A. baumannii* bakteriler arası rekabet sırasında T6SS sekresyon sistemlerinden faydalanmaktadır (Carruthers vd., 2013; Weber vd., 2013).

2.1.4.6. Dış Membran Vezikülü

Gram negatif bakterilerde periplazmik proteinler, enzimler, LPS, DNA ve RNA gibi moleküllerden oluşan OMV'ler bulunmaktadır. Özel bir protein salgı yöntemine örnek olarak gösterebileceğimiz OMV'ler, bakteri dış membranından balonlaşma şeklinde meydana

gelmektedir (Haurat vd., 2015). Diğer birçok bakteri türünde olduğu gibi *A. baumannii* suşlarında da özellikle OmpA, proteazlar, PL'ler gibi çeşitli virülans faktörlerini içeren dış membran vezikülleri sekrete edilmektedir. Bu veziküller yardımıyla bakterilerin doku yıkım enzimlerini içeren moleküller konak hücrelere iletilerek hem bakteriler konak immün yanıtından korunmakta hem de konak hücrede sitotoksosite meydana gelmektedir (Jin vd., 2011).

Acinetobacter'deki OMV'ler ile ilgili yapılan çalışmalarda, yatay gen transferi, antibiyotik direnci ve virülans gibi birçok mekanizmada kritik işlev görmektedir. *Acinetobacter* türlerinde, virülans proteinlerini, antibiyotik direnç genlerini içeren birçok OMV türü gösterilmiştir (Kwon vd., 2009). *A. baumannii* dış membran vezikülleri, yatay gen transferleri ve antibiyotik direncinin yayılmasına bir örnek olarak karbapeneme duyarlı *A. baumannii* ATCC 17978 suşu, dirençli klinik suşlar ile aynı ortamda inkübasyona bırakıldığında, karbapenem direnci kazanmış ve bu suşta OXA-24 geni içeren orijinal plazmidlerin varlığı tespit edilmiştir (C. R. Lee vd., 2017). OMV'ler, konakta immün yanıtı güçlü uyarabildikleri ve yapılan aşı denemelerinde koruyucu etki oluşturabildikleri için yeni ilaçların ve aşuların geliştirilmesinde önemli bir hedef olarak öne çıkmaktadır (McConnell vd., 2011).

2.1.4.7. Demir Kazanım Sistemleri

A. baumannii her patojen bakteri gibi enfeksiyon oluşturabilmek için etkili üreyebilmelidir. Bakteriler üreme esnasında ihtiyaç duydukları demiri konak hücreden sağlayarak kendi metabolizmalarındaki yollarda kullanabilmektedir. Serbest olmayan formdaki demirin yardımcı sistemlerle bağlanması ve hücreye alınması gerekmektedir. Sideroforlar demiri bağlayarak hücre içine alımı sağlamakta, hücre dışı demiri azaltarak konak savunma mekanizmalarını zayıflatarak ve kolonize olmayı kolaylaştırmakta ve konak hücrede sitotoksositeye sebep olmaktadır (Aşık, 2011).

Acinetobacter sideroforu "acinetobactin" olarak isimlendirilir. NfuA, demir şelasyonunda fonksiyon gören ve oksidatif strese hücresel yanıtta rol oynayan bir virülans faktörüdür. NfuA mutanları bakteriler, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikallerine karşı daha hassastır ve insan epitel hücrelerinde üreme hızları kayda değer olarak azalmıştır (Zimbley vd., 2012).

2.1.4.8. Penisilin Bağlayıcı Protein 7/8 ve beta-laktamaz

Bakterilerdeki peptidoglikan, çapraz bağlarla birbirine kenetlenmiş N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit glikan zincirlerinden meydana gelmektedir. Bu yapı bakteri şeklinin stabilitesini sağlayan ve çeşitli fiziksel kuvvetlere karşı tolerans sağlayan kritik bir yapıdır. PBP'ler, yüksek veya düşük molekül ağırlığında olmalarına göre klasifiye olmaktadır. Yüksek moleküler kütleli PBP'ler, peptidoglikan polimerizasyonu ve önceden var olan hücre duvarına entegrasyonu sağlamaktadır (Macheboeuf vd., 2006). Düşük moleküler kütleli PBP'ler peptidoglikan tabakanın reorganizasyonuna katkıda bulunmaktadır (Vollmer vd., 2008).

PBP'ler beta-laktam antibiyotiklere gelişen toleransta fonksiyon görmelerine rağmen, "pbpG" geni aracılığıyla kodlanan PBP 7/8'in, *A. baumannii*'de bir virülans faktörü olduğu gösterilmiştir. PbpG mutant suşlarının PBP 7/8 kaybı ile peptidoglikan yapısında bozulma olduğu tespit edilmiş ve bu suşların insan serumunda üreme hızlarının azaldığı, rat pnömoni modellenen deneylerinde sağkalımı önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Russo vd., 2009).

2.1.4.9. Pili

A. baumannii flagella bulundurmamakta ve hareketsiz tanımlanmaktadır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda flagella genlerine sahip olmadıkları doğrulanmıştır. Ancak bu çalışmalar sadece swimming (yüzme) ve swarming (yayılma) hareketinin olmadığını göstermiştir (Clemmer vd., 2011).

A. baumannii suşları, iki ayrı hareket biçimine sahiptir bunlar yüzeyle ilişkili hareketlilik (surface-associated motility) ve seğirme (twitching) hareketidir. Seğirme hareketi birçok hareketli bakteride mevcuttur. *A. baumannii*'deki seğirme hareketi, tip IV pili yardımıyla tekrarlayan ileri-geri çekmek suretiyle agar yüzeyinde karışık dallanmalar meydana gelmesi şeklindedir (Harding vd., 2013). Bu hareket biçiminin organizmanın yarı katı ve bazı abiyotik yüzeylerde hızla yayılmasına olanak tanıdığı düşünülmektedir (Eijkelkamp vd., 2011). Seğirme hareketi gerçekleştiren Tip IV pili için gerekli genler pilA-C, pilF, pilMQ, pilW, pilZ, pilR-T *A. baumannii* genomunda gösterilmiştir. Hatta total genom analizi ile incelenen bazı *A. baumannii* izolatlarında birden çok Tip IV pili ilişkili gen varlığı tespit edilmiştir (Clemmer vd., 2011; Harding vd., 2013). *A. baumannii*'de tip IV pili sistemi ile birlikte ayrıca Csu pili sistemleri de gösterilmiştir. Tip IV pili, bakterilerin

motilitesini düzenlemede rol alırken, Csu pili hücre adezyonunda ve biyofilm oluşumunda işlev görmektedir (Weber vd., 2016). Ayrıca klinik örneklerde PilA geni bulunduranlar ile seçirme hareketliliğinin derecesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (Clemmer vd., 2011; Eijkelkamp vd., 2011; McQueary vd., 2012).

Bakterilerdeki hareket sistemi birçok sinyal iletim yoluyla düzenlenmektedir. Özellikle mavi dalga boyundaki ışık varlığı, demir mevcudiyeti ve çevresel stres gibi çeşitli faktörlerin *A. baumannii*'deki hareket özelliklerini etkilediği düşünülmektedir (Mussi vd., 2010). *A. baumannii* yüzeyle ilişkili hareketliliği morfolojik olarak *P. aeruginosa*'nın yayılma hareketine çok benzemektedir. Fakat yayılma hareketi flagella yardımıyla gerçekleşirken *A. baumannii*'de flagella bulunmamaktadır. Günümüzde *A. baumannii* yüzeyle ilişkili hareketinin 1,3-diaminopropan (DAP) sentezi, QS ve lipooligosakkarit üretimi yoluyla regüle edildiği bilinmektedir (Kearns, 2010; McQueary vd., 2012).

A. baumannii antibiyotiklere karşı çoklu ilaç direncinin yanında biyofilm oluşturma yeteneğiyle de patojenitesini arttırmaktadır. *A. baumannii* suşlarının biyofilm oluşturmada farklı proteinleri kodlayan genlerin (*csgA* ve *csuE* geni) ve *ompA*'nın rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle *csuE* geninin inhibisyonunun pili üretimini ve biyofilm oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Altınok vd., 2020). Fimbria ve pili ile birlikte biyofilm oluşturma kabiliyeti *A. baumannii* enfeksiyonlarında prognozu kötüleştirmektedir. Cansız yüzeylere ilk adhezyondan sonra, pili montajı ve biyofilm ile ilişkili protein olarak adlandırılan yüzey adhezyon proteininin sentezi, biyofilm üretiminin başlaması ve biyofilmin olgunlaşmasında kritik rol oynar. Biyofilm hem canlı hem de cansız yüzeylerde adhezyonu ve uzun süreli kolonizasyonu sağlamaktadır. Tıbbi cihaz ve çevresel yüzeyler gibi cansız yüzeylere yapışma; hücrelerin yapışma kapasitesi ve *Omp* mRNA'larının ekspresyon düzeyi, *A. baumannii* patogenezinde etkili virülans faktörleridir. Dahası, *OmpA* epitel hücreleri gibi canlı yüzeylerde biyofilm oluşumuna yardımcı olmakta ve hücre yüzeyindeki fibronektin ile etkileşime girerek akciğer epitel hücrelerinde adhezyona aracılık etmektedir. *OmpA* insan epitel hücrelerinde apoptozu da tetikleyebilmektedir (Richards vd., 2015; Sato vd., 2017).

2.1.4.10. Hemolitik Aktivite

Aslında *A. baumannii* non-hemolitik olmayan bir tür olarak biliniyor olsa da, tüm genom analizinde virülansta işlev gören hemolizinleri / hemagglütininleri kodlayan genlerin varlığı gösterilmiştir. Bu genlerin fenotipik etkileri kanlı agar plaklarında ve sıvı vasatlarda

da gözlemlenmiştir. Bu konuda yapılan bir araştırmada *A. baumannii* izolatlarının hemolitik aktivitesinin, sıvı besiyerinde agar plaklarından çok daha belirgin olduğu, bunun yanında koyun kanına kıyasla, at kanında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aradaki bu farkın *A. baumannii*'nin hemolitik olmayan bir bakteri olarak kabul edilmesinin sebebi olduğu sanılmaktadır (L. C. S. Antunes vd., 2011; Bouvet & Grimont, 1987).

2.1.4.11. Biyofilm Üretimi

Daha önceleri diş plaklarında varlığı bilinen biyofilm tabakası, QS sistemleri ile regüle edilen ve bakteriyel çoğunluk algılama sonrasında üretilen, çevresel koşullara çok dayanıklı olmasının yanında çeşitli yüzeylere güçlü şekilde adhezyon yeteneğine sahip bir yapıdır. Bazı biyofilmler yüzeylere tutunmaksızın serbest haliyle dahi etkili olabilmektedir. Biyofilm tabakasının patojenitesi ve yapısal özellikleri cansız yüzeylerde veya canlı konak içerisindeki doku özelliklerine göre şekillenebilmektedir (Bjarnsholt vd., 2013). Özellikle zorlu koşullara dayanıklılığı arttırdığı için, canlı veya cansız ortamlarda biyofilm üretimi bakteriler için yaygın bir reflekstir. Biyofilmler çeşitli biyolojik aktiviteler, birçok metabolik yolak ve diğer spesifik stres tepkilerini gerçekleştiren farklı genotip ve fenotipteki bakterilerin bir arada bulunduğu bir popülasyondan meydana gelebilmektedir. Bu çeşitlilik ayrıca daha mikro düzeyde adaptasyonlar, mutasyonlar ve popülasyon içerisindeki seleksiyondan etkilenebilmektedir. Biyofilmlerdeki kimyasal gradyan oluşturan süreçler ve popülasyonun buna adapte olurken nasıl genetik ve fizyolojik tepkiler verdikleri daha önceki çalışmalarda gözlemlenmiştir (Stewart & Franklin, 2008). Sıcaklık, ozmolarite, ortamdaki demir konsantrasyonu, besin varlığı, biyofilmlerin yapısındaki maddelerin kalitesi, ışık ve ortamın ph özelliği biyofilm formasyonunu etkileyen en kritik çevresel dinamiklerdir (Toyofuku vd., 2016).

A. baumannii, biyotik ve abiyotik yüzeylere adhezyonda ve biyofilm oluşturmasında rol alan virülans genlerine ve proteinlere sahiptir. Çeşitli yüzey özelliklerinden etkilenebilen biyofilm yapıları, *A. baumannii*'de yüzey hidrofobikliği, yüzey yükü, adhezyon proteinleri, hücre dışındaki polimerik bileşikler ve oksijen miktarından etkilenmektedir. Bu değişkenler hem biyofilm üretimi hem de devamlılığında etkili olmaktadır (Eze vd., 2018). Biyofilm *A. baumannii* için diğer virülans faktörlerine nispeten en önemlilerindedir. Özellikle çoklu ilaca direnç gelişimi sürecinde antibiyotiklere karşı tolerans ve çevresel strese karşı dayanıklılık sağladığı için canlılığa direkt olarak yardımcı olmaktadır (Rao vd., 2008). Özellikle tıbbi cihaz ilişkili enfeksiyonların temelinde yatan biyofilm yapısı sebebiyle *A.*

baumannii enfeksiyonlarında mevcut tedavi yaklaşımları yetersiz kalmaktadır (Roy vd., 2018).

2.1.4.12. Efluks Sistemleri

Efluks sistemleri dışa akış pompaları adıyla da bilinen antibiyotik direncinde kritik role sahip yapılardır. Antibiyotiklerin etkisini azaltan bu yapılar, tek bir substrata özgü çalışabileceği gibi farklı özellikteki maddeleri de substrat olarak kullanabilmektedir. Bu nedenle bakteriler antibiyotiklerin yanı sıra dezenfektanlar, boyalar, biyositler, antiseptik ajanlar gibi pek çok farklı kimyasal maddeye karşı efluks sistemleri yoluyla tolerans geliştirebilmektedir (Vila vd., 2007). Direnç gelişiminde, antimikrobiyal inaktive edici enzimler üretme, hedefleri modifikasyonu, membran geçirgenliğini azaltma, biyofilm üretimi ve membran aktif akış sistemi yoluyla rol almaktadır (Wareham & Gordon, 2011).

Akış pompaları, bakterilerdeki antibiyotik direncinin ana mekanizmalarından biridir (Blair vd., 2014). Bu yapıların dahil olduğu tüm metabolik süreçler, protein ve enzimlerin taşınmasında yüksek derecede özgülük vardır, ancak çoklu ilaç efluks pompaları için substrat yelpazesi geniştir yani farklı kimyasalları tanıyabilmektedir (Henderson vd., 2000). Gram negatif bakterilerde dış membran hücreye alınan antibiyotiklerin miktarını sınırlarken efluks pompaları, yapısal olarak farklı gruplardan antibiyotikleri aktif olarak bakteri hücresi dışına pompalayabilmektedir.

Efluks pompaları tüm bakterilerde mevcuttur ve hücreyi organik kimyasalların toksik etkilerinden koruma rolü vardır. Bakterilerdeki antibiyotik direncinde sıklıkla bu dışa akış pompalarının katkısı da söz konusudur. Hücre dışına pompalanan antibiyotiklerin tekrar içeri girebilmesi için düşük permeabiliteye sahip dış membranı aşması gerekir; bu nedenle efluks pompaları, dış zarın permeabilitesi ile sinerjik olarak çalışır (Poole, 2005b). Farklı bakterilerin efluks sistemlerini kodlayan genler genellikle transpozonlar, integronlar ve plazmidlerde bulunmakta ve bunların diğer mikroorganizmalardan elde edilmesi sonucunda antibiyotik direnci yayılmaktadır (Butaye vd., 2003; Poole, 2005a).

Amino asit dizisinin özgülüğüne göre, dışa akış pompaları beş süper aileye ayrılmaktadır: Bunlar ATP bağlayıcı ABC ailesi (ABC/ATP binding cassette), kolaylaştırıcı süper ailesi (MFS/Major facilitator), küçük çoklu ilaç direnç ailesi (SMR/Small Multidrug Resistance), çoklu ilaç ve toksin ihraç ailesi (MATE) ve direnç- nodülasyon-bölünmesi süper ailesi (RND / Resistance Nodulation Division) şeklinde olmak üzere beş bakteriyel efluks pompası ailesidir (Du vd., 2018; Poole, 2005b). ABC ailesi temel olarak enerji

sağlamak için ATP'ye ihtiyaç duyan Gram pozitif bakterilerde bulunmakta, SMR, MFS ve RND ailesinde için proton itici güç enerji kaynağı olarak kullanılmakta, MATE ailesi ise sodyumla birlikte proton itici güç kaynağı kullanmaktadır (Coyne vd., 2011). Daha önce de belirttiğimiz gibi dışı akış pompa sistemleri substrat yelpazesinin geniş olması nedeniyle birden fazla antibiyotik türünü tanıyabilen kompleks sistemlerdir. Antibiyotiklerin ve onları tanıyan pompa sistemlerinin dağılımı şu şekildedir:

-ABC tipi pompalar tetrasiklinler, florokinolonlar, aminoglikozidler, makrolidler, rifampisin, kloramfenikol ve linkozamidler

-MFS tipi pompalar bu antibiyotiklere ek olarak pristinamisin

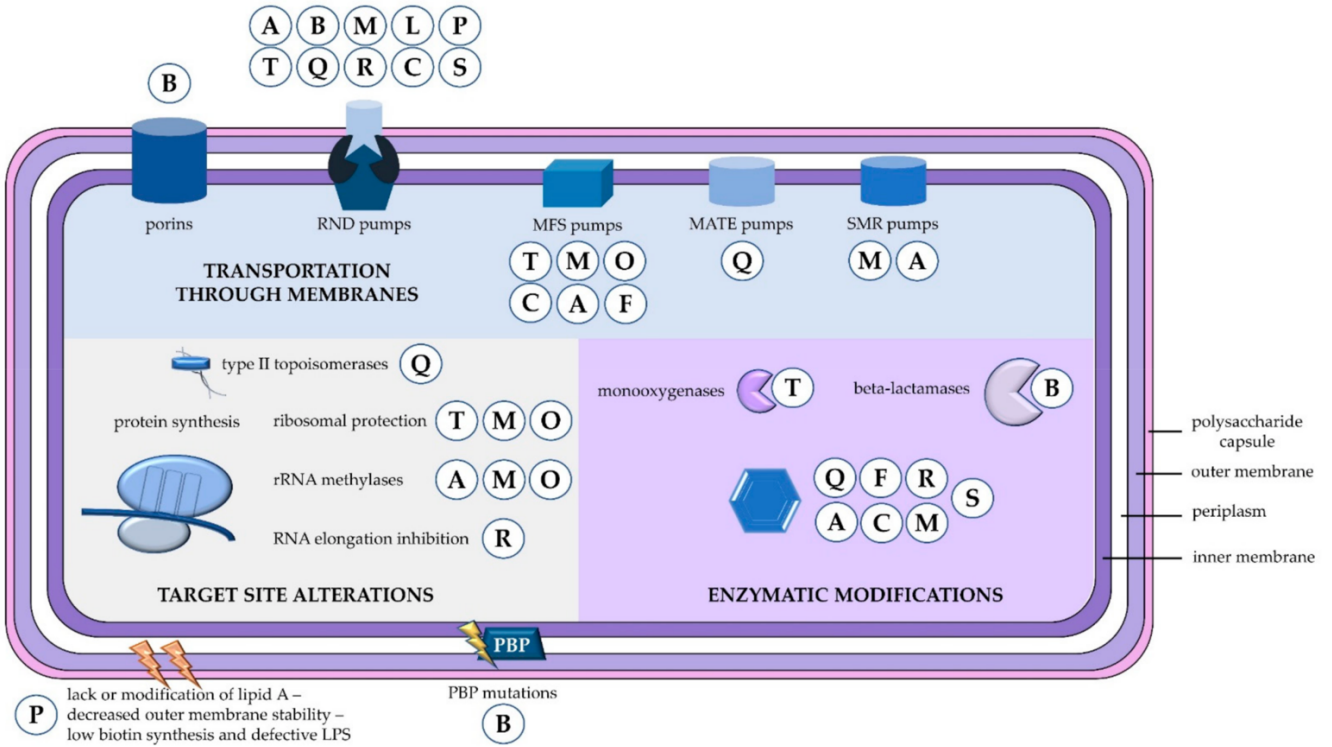
-RND tipi pompalar ise beta-laktamlar, sülfonamidler ve fusidik asidi tanıtmaktadır.

-SMR tipi pompalardan en çok etkilenen antibiyotikler tetrasiklinler, eritromisin ve sülfadiazindir.

Tüm süper aileler içerisinde RND tipi pompa sistemi en geniş protein ve substrat çeşitliliğine sahip olan gruptur (X. Z. Li & Nikaido, 2009; Van Bambeke vd., 2000).

2.2. *Acinetobacter* spp.'de Antibiyotik Direnci

Literatürde *Acinetobacter* spp. için varolan direnç mekanizmaları daha çok karşılaşılan tür olan *A. baumannii* üzerinden derinlemesine araştırılmıştır. Başlıca beta-laktamlar, aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklinler ve polimiksinlere karşı direnç mekanizmalarını açıklayacağımız *A. baumannii* makrolid, linkozamid, streptogramin, amfenikoller de dahil bilinen birçok antibiyotik grubuna direnç geliştirebilmektedir.



A = aminoglikozidler; B = beta-laktamlar; C = kloramfenikol; F = fosfomisin; L = linkozamidler; M = makrolidler; MATE = çoklu ilaç ve toksik bileşimin atılımı; MFS = ana kolaylaştırıcı süper ailesi; O = oksazolidinonlar; P = polimiksinler; PBP = penisilin bağlayıcı protein; Q = florokinolonlar; R = rifamisinler; RND = direnç-nodülasyon-bölünmesi; S = diaminopirimidinler ve sülfonamidler; SMR = küçük çoklu ilaç direnci ailesi; T = tetrasiklinler.

Şekil 2.3. *A. baumannii* antibiyotik direnç mekanizmaları (Kyriakidis vd., 2021)

2.2.1. Beta-laktam Direnci

Beta-laktamlar penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlardan oluşmaktadır. Beta-laktam antibiyotikler yapısal olarak penisilin bağlayan proteinlerin bağlandığı peptidoglikanın d-Ala-d-Ala kısmına benzemekte ve dolayısıyla peptidoglikan sentezinin son basamağı olan transpeptidasyonu inhibe etmektedirler (Green, 2002). *A. baumannii* günümüzde penisilinlere ve sefalosporinlere karşı doğal dirençlidir. Beta-laktam antibiyotiklere direnç, hidroliz yoluyla inaktivasyon, dışa akış pompaları, içe permeabilitenin azalışı ve hedef protein değişikliği gibi mekanizmalar yoluyla sağlanabilmektedir (Dijkshoorn vd., 2007).

Beta-laktamazlar, beta-laktam antibiyotiklerin hidrolizini katalize eden enzimlerdir ve dizi motifleri ve hidrolitik mekanizmadaki farklılıklara dayalı olarak dört sınıfa (Ambler Sınıflaması) ayrılmaktadırlar (Ambler, 1980; Tooke vd., 2019).

A Sınıfı beta-laktamazlar penisilin, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemlere karşı dirence aracılık eder. Bu laktamazlar dar spektrumlu olabileceği gibi, nokta mutasyonları yoluyla geniş spektrumlu antibiyotik aktivitesi de kazanabilirler. Dar spektrumlu laktamazlar çoğunlukla penisilinlere karşı aktiftir ve klavulanik asit tarafından inhibe edilebilir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL'ler) seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve aztreonam gibi geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edebilir (Ghafourian vd., 2014; Poirel vd., 2007). Ayrıca plazmidler ve diğer hareketli genetik elementlerin yardımıyla Gram negatif bakteriler arasında geniş bir dağılım gösterirler (Tooke vd., 2019). GSBL üreten suşların periyodik gözetimi ve ilgili genlerin tespiti (örneğin *blaTEM-92*, *blaSHV*, *blaGES-11*, *blaGES-14*, *blaPER-1*, *blaPER-7* ve *blaVEB-1*) klinik ortamda faydalı olabilir. Bu sınıfın diğer önemli üyeleri genişletilmiş spektrumlu sefotaksimazlar (CTX-M) ve *K. pneumoniae* karbapenemazlarıdır (KPC) (Kyriakidis vd., 2021).

Sınıf B veya metalo-beta-laktamazlar (MBL'ler), mobil DNA (plazmidler, integronlar) tarafından kodlanır ve monobaktamlar hariç hemen hemen tüm beta-laktamazların (karbapenemler dahil) hidrolizini katalize ederek çoklu ilaç direnci sağlar. Bu enzimler, kataliz için çinko veya başka bir ağır metal gerektirir ve dizi çeşitliliğine ve aktif bölgelerinin yapısındaki farklılıklara dayalı olarak üç alt sınıfta (B1, B2 ve B3) sınıflandırılır. Ayrıca *A. baumannii*'de IMP, VIM, NDM ve SIM olmak üzere dört tip MBL tanımlanmıştır (Cornaglia vd., 2011). MBL üreten organizmaların çift disk sinerji testi, MBL E-testi ve kombine disk testi gibi fenotipik yöntemlerin yardımıyla tespiti zor olsa da moleküler yöntemler ve özellikle yeni nesil dizileme bunların daha net olarak tespitini sağlamaktadır. PCR yardımıyla, E-testi ile MBL negatif olarak karakterize edilen *A. baumannii* izolatlarının %14,3'ünde *blaVIM-1* tespit edilmiştir; bu veri gizli MBL'leri tespit etmek için moleküler yöntemlerin önemini vurgulamaktadır (Kyriakidis vd., 2021).

Sınıf C beta-laktamazlar, *A. baumannii*'de bulunan, kromozomal olarak kodlanmış sefalosporinazlardır (*Acinetobacter* türü sefalosporinaz, ADC, eski adıyla AmpC). Birçoğu geniş spektrumlu antibiyotik direncine neden olan çeşitli ADC varyantları tanımlanmıştır.

D Sınıfı beta-laktamazlar, oksisilinazlar veya karbapenem hidrolize edici sınıf D beta-laktamazlar (CHDL'ler) olarak da adlandırılmaktadır. Tüm beta-laktamları (başlıca OXA-10 ailesi) etkisiz hale getirebilmekte ve karbapenem direncinin ana mekanizmasını oluşturmaktadır. Ayrıca klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam tarafından inhibe edilememektedir *blaOXA-51*, *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-58*, *blaOXA-143* ve *blaOXA-235* dahil olmak üzere birçok *blaOXA* geni vardır. Bu enzimleri kodlayan genler hem kromozomda hem de plazmidlerde bulunabilir (N. T. Antunes & Fisher, 2014; Poirel vd., 2010). Ayrıca Wong ve ark. yakın zamanda, *A. baumannii*'nin klinik izolatlarındaki karbapenem direncinin, *ISAbal* sekansı yoluyla *blaOXA-23* veya *blaOXA-51*'in aşırı ekspresyonundan kaynaklandığını doğrulamıştır (Wong vd., 2019).

Beta-laktamazlara bağlı antibiyotik direnci, Omp'ler ile önemli ölçüde artırılabilir. Düşük geçirgenliğe sahip dış zar proteini OmpA, *A. baumannii*'deki spesifik olmayan ana porindir ve temel olarak yapısal bir role sahiptir. OmpA'nın antibiyotiklerin periplazmatik alan dışına taşınmasında rol oynadığı tahmin edilmektedir (Kyriakidis vd., 2021). Buna karşın, Iyer OmpA'nın sulbaktam, imipenem ve ETX2514 gibi küçük moleküllerin hücreye alımını seçici olarak mümkün kıldığını göstermiştir. OmpA içermeyen mutant suşlarda, dış membranda dengesizlik ve antibiyotiklere (penisilinler ve sefalosporinler dahil) karşı artan duyarlılık gözlemlenmiştir (Iyer vd., 2018). Son olarak Zhong ve ark. yakın zamanda OmpA C-terminal alanının aynı zamanda beta-laktamazların (Oxa23, GES-11) periplazmatik boşluğa sabitlenmesinden de sorumlu olduğunu göstermiştir; bu, OmpA kaybı durumunda artan duyarlılığı daha da açıklayabilir (Zhong vd., 2020).

Akış pompalarının artan ekspresyonu, beta-laktamazlarla sinerjistik olarak antibiyotik direncine katkıda bulunur. AdeABC akış pompasının aşırı ekspresyonu, *A. baumannii* karbapenem ve sefalosporin direnci ile ilişkilidir. AdeABC, direnç-nodülasyon-bölünmesi (RND) ailesinin üyesi olan üç bileşenli bir akış pompasıdır. AdeB bileşeni antibiyotikleri hücrenin dışına atarken, AdeA bir membran füzyon proteini ve AdeC bir dış membran proteindir (Kyriakidis vd., 2021).

PBP'ler, peptidoglikanın polimerizasyonunu katalize eden ve hücre duvarına yerleştirilmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Beta-laktamlar PBP'lere bağlanır çünkü substratlarını taklit ederler. PBP'lerin beta-laktamlar tarafından inhibisyonu, hücre duvarı metabolizmasında dengesizliğe ve bunun sonucunda hücre ölümüne yol açar (Sauvage vd., 2008; Zapun vd., 2008). Bu direnç mekanizmasının önemi daha az gibi görünse de göz ardı

edilemez. Birçok çalışma PBP'deki değişimlerin karbapenemler başta olmak üzere sulbactam ve sefiderozol direnci ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Kyriakidis vd., 2021)

Tablo 2.3. *A. baumannii*'de Beta-laktamaz Direnç Mekanizmaları(Kyriakidis vd., 2021)

Direnç Mekanizması	Direnç Elemanı	Direnç	Gen
<i>A Sınıfı beta laktamazlar</i>	class A broad-spectrum beta-lactamase TEM-1	genişletilmiş spektrum	<i>blaTEM-1</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase SHV-5		<i>blaSHV-5</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase SHV-12		<i>blaSHV-12</i>
	carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase GES-5		<i>blaGES-5</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase GES-11		<i>blaGES-11</i>
	class A beta-lactamase GES-12		<i>blaGES-12</i>
	inhibitor-resistant class A extended-spectrum beta-lactamase PER-1		<i>blaPER-1</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase PER-7		<i>blaPER-7</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase VEB-1		<i>blaVEB-1</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15		<i>blaCTX-M-15</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-55		<i>blaCTX-M-55</i>
	class A extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-115		<i>blaCTX-M-115</i>
	carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase KPC-2		<i>blaKPC-2</i>
<i>B Sınıfı metallo-beta-laktamazlar</i>	subclass B1 metallo-beta-lactamase NDM-1	hepsi (monobakta mlar hariç)	<i>blaNDM-1</i>
	subclass B1 metallo-beta-lactamase IMP-1		<i>blaIMP-1</i>
	subclass B1 metallo-beta-lactamase IMP-4		<i>blaIMP-4</i>
	subclass B1 metallo-beta-lactamase IMP-14		<i>blaIMP-14</i>
	subclass B1 metallo-beta-lactamase IMP-16		<i>blaIMP-16</i>
<i>C Sınıfı beta-laktamazlar</i>	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-11	genişletilmiş spektrum	<i>blaADC-11</i>
	class C beta-lactamase ADC-25		<i>blaADC-25</i>
	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-26		<i>blaADC-26</i>
	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-30		<i>blaADC-30</i>
	cefepime-hydrolyzing class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-33		<i>blaADC-33</i>
	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-52		<i>blaADC-52</i>
	cefepime-hydrolyzing class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-56		<i>blaADC-56</i>
	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-73		<i>blaADC-73</i>
	class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-74		<i>blaADC-74</i>

D Sinifi beta-laktamazlar (oksisilinazlar)

class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-76		<i>blaADC-76</i>
class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-79		<i>blaADC-79</i>
class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-80		<i>blaADC-80</i>
class C extended-spectrum beta-lactamase ADC-82		<i>blaADC-82</i>
class C beta-lactamase ADC-152	Sefalosporin	<i>blaADC-152</i>
class C beta-lactamase ADC-156		<i>blaADC-156</i>
class C beta-lactamase ADC-162		<i>blaADC-162</i>
class C beta-lactamase ADC-176		<i>blaADC-176</i>
class C beta-lactamase ADC-182		<i>blaADC-182</i>
class C beta-lactamase ADC-212		<i>blaADC-212</i>
class C beta-lactamase ADC-222		<i>blaADC-222</i>
carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-23	Karbapenem	<i>blaOXA-23</i>
OXA-23 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-239		<i>blaOXA-239</i>
carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-24	Karbapenem	<i>blaOXA-24</i>
OXA-24 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-72		<i>blaOXA-72</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-51	Karbapenem	<i>blaOXA-51</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-64		<i>blaOXA-64</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-65		<i>blaOXA-65</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-66		<i>blaOXA-66</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-68		<i>blaOXA-68</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-69		<i>blaOXA-69</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-71		<i>blaOXA-71</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-82		<i>blaOXA-82</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-90		<i>blaOXA-90</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-91		<i>blaOXA-91</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-94		<i>blaOXA-94</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-95		<i>blaOXA-95</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-98		<i>blaOXA-98</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-100		<i>blaOXA-100</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-104		<i>blaOXA-104</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-120		<i>blaOXA-120</i>
OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-223		<i>blaOXA-223</i>

Akış pompaları	OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-259		<i>blaOXA-259</i>
	OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-371		<i>blaOXA-371</i>
	OXA-51 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-402		<i>blaOXA-402</i>
	carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-58	Karbapenem	<i>blaOXA-58</i>
	OXA-58 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-96		<i>blaOXA-96</i>
	OXA-134 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-235	Karbapenem	<i>blaOXA-235</i>
	OXA-134 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-237		<i>blaOXA-237</i>
	carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-143	Karbapenem	<i>blaOXA-143</i>
	OXA-143 family carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase OXA-253		<i>blaOXA-253</i>
	multidrug efflux RND transporter AdeABC outer membrane channel subunit AdeC	Sefalosporin Karbapenem	<i>adeC</i>
	<i>A. baumannii</i> efflux resistant AdeR		<i>adeR_A91V</i>
	<i>A. baumannii</i> efflux resistant AdeR		<i>adeR_P56S</i>
	<i>A. baumannii</i> efflux resistant AdeR		<i>adeR_P116L</i>
	<i>A. baumannii</i> efflux resistant AdeS		<i>adeS_G336S, adeS_N125K</i>
	<i>A. baumannii</i> efflux resistant AdeS		<i>adeS_H189Y</i>
<i>A. baumannii</i> carbapenem resistant FtsI	Karbapenem	<i>ftsI_A515V</i>	
Penisilin bağlayan proteinler			

2.2.2. Aminoglikozid Direnci

A. baumannii'de aminoglikozidlere (AG'lere) karşı direnç üç farklı mekanizmayla oluşabilir (Kyriakidis vd., 2021);

- AG bağlama kapasitesini zayıflatan aminoglikozid değiştirici enzimler (AME'ler)
- 16S rRNA metiltransferazlar tarafından hedef bölgenin değiştirilmesi
- Akış pompaları yoluyla hücredeki AG miktarının azaltılması.

AG'ler, bakteri hücre duvarını geçtikten sonra ve 30S ribozomal alt biriminde peptit uzamasını bozarak etkilerini gösteren protein sentezi inhibitörleridir. Direnç sağlayan genler konjugatif plazmidler, doğal transformasyon veya transdüksiyon yoluyla transfer edilebilir (Garneau-Tsodikova & Labby, 2016).

2.2.3. Tetrasiklin Direnci

Tetrasiklinler 30S ribozomal alt birimine bağlanır ve böylece translasyonun başlamasını önleyerek protein sentezini inhibe eder. Tetrasiklin antibiyotiklere direnç üç ana mekanizmaya bağlanır:

- ATP'ye bağlı dışa akış
- Tetrasiklinlerin enzimler tarafından etkisizleştirilmesi
- Ribozomal koruma proteinleri (RPP'ler) (Chukwudi, 2016; Warburton vd., 2016).

Son çalışmalar *A. baumannii*'nin tigesikline hızla dirençli hale gelebileceğini göstermiştir. Tigesiklin, çeşitli plazmid aracılı tet(X) gen varyantlarının ortaya çıktığı yakın zamana kadar klinisyenler için *A. baumannii*'ye karşı güçlü bir silah olmuştur. Tet(X3), Tet(X4) ve Tet(X5), tüm tetrasiklinleri, hatta tigesiklini ve yakın zamanda izin verilen Eravasiklin ve Omadasiklini bile etkisiz hale getirebilen monooksijenazlardır (Kyriakidis vd., 2021).

2.2.4. Kinolon Direnci

Florokinolonlar, çoğunlukla hem Gram negatif hem de Gram pozitif patojenlere karşı etkinlik gösteren geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Etki mekanizmalarına bakıldığında, kinolon antibiyotikler bakteriyel DNA'nın gevşemesini ve klonlanmasını önleyerek DNA replikasyonunu kesintiye uğratar. Kinolonlar etkilerini, normal olarak DNA nükleazları ile birlikte süpersarmal hale gelmeyi indükleyen tip II topoizomerazlar, DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün ligaz aktivitesini inhibe ederek gösterirler. Kinolon direnci üç farklı mekanizma yoluyla meydana gelir (Aldred vd., 2014):

- İlgili kinolon-enzim etkileşimlerini zayıflatan giraz ve topoizomeraz IV'teki hedef mutasyonlar
- Qnr proteinleri, AME'ler AAC(6')-Ib-cr ve AAC(6')-Ib-cr5'in ve plazmid kodlu akış pompalarının aracılık ettiği plazmid kaynaklı direnç
- Porinlerin düşük ekspresyonundan veya kromozomla kodlanan akış pompalarının aşırı ekspresyonundan kaynaklanan kromozomal direnç

2.2.5. Polimiksin Direnci

A. baumannii gibi Gram negatif bakteriler, temel elementlerin yerleştirilmesi ve toksik bileşiklerin temizlenmesi için yarı geçirgen bir dış zara sahiptir. LPS'ler dış yüzeyde bulunur ve negatif yüklü bir hidrofobik lipit A içerir; bu da polimiksin B ve E'nin (yaygın olarak kolistin adıyla bilinir) katyonik ribozomal olmayan lipopeptitleriyle etkileşime girer. Bu etkileşim, dış zarın dengesizleşmesine, polimiksinlerin periplazmaya alınmasına ve hem dış hem de iç zarların bütünlüğünü bozarak geçirgenliğin artmasına neden olur. Ayrıntılı etki mekanizması bilinmemekle birlikte, polimiksinlerin hidrofobik kuyruğunun membran hasarının indüklenmesinde çok önemli olduğu görülmektedir, bu da deterjan benzeri bir etki tarzını akla getirmektedir (Moffatt vd., 2019).

A. baumannii'de polimiksinlere karşı direncin mekanizmaları arasında;

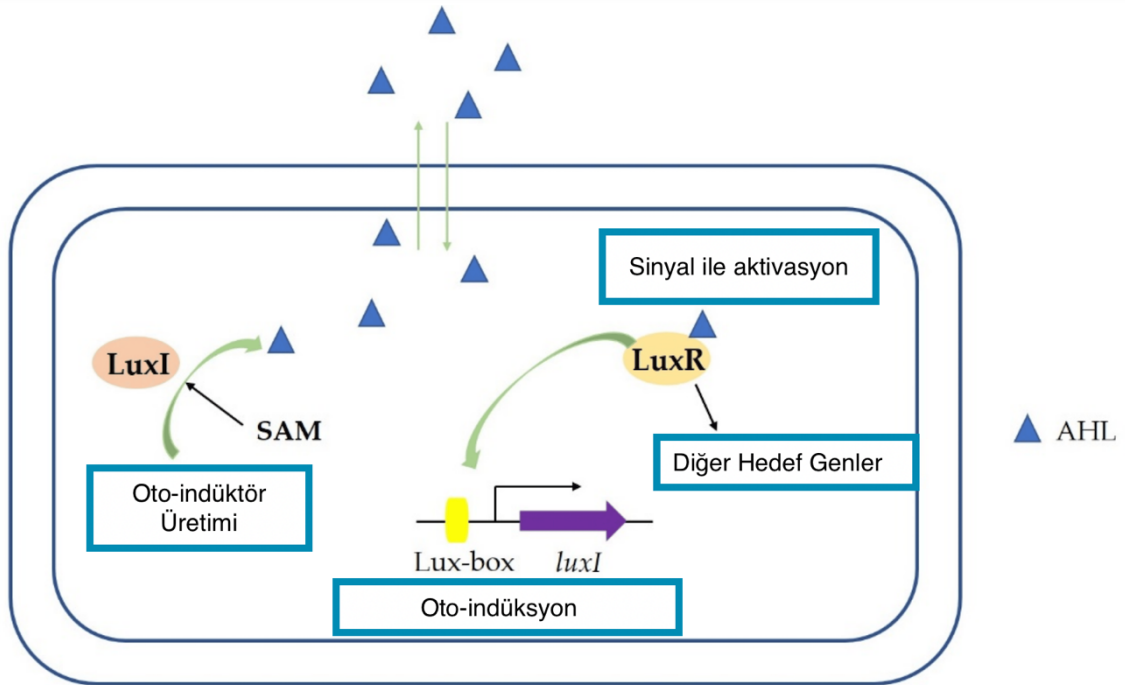
- PmrCAB operon ve *mcr* genlerindeki mutasyonların ardından LPS lipid A modifikasyonu yoluyla ilaç hedefinin değiştirilmesi
- Lipit A biyosentezi için gerekli olan ve lipit A eksikliği ile ilişkili asiltransferazları kodlayan *lpxA*, *lpxC* ve *lpxD* genlerinin mutasyonları
- Dış zarın geçirgenlik kusurları ve ozmotik direnci ile ilişkili *lpsB*, *lptD* ve *vacJ* ekspresyonu
- Polimiksinlere duyarlılık için gerekli olan biyotin gibi LPS oluşumu için gerekli olan kofaktörlerin yetersiz konsantrasyonu
- Dışa akış pompaları

Polimiksin direncinden sorumlu *mcr-1*, *mcr-4* ve *mcr-4.3* genleri yakın zamana kadar plazmid aracılı olarak aktarılmıyor olarak kabul edilmiş ve bu da yayılımın sınırlı olacağı düşünülmüştü ancak plazmidler tarafından da taşındığı rapor edilmiştir (Kyriakidis vd., 2021).

2.3. Quorum Sensing

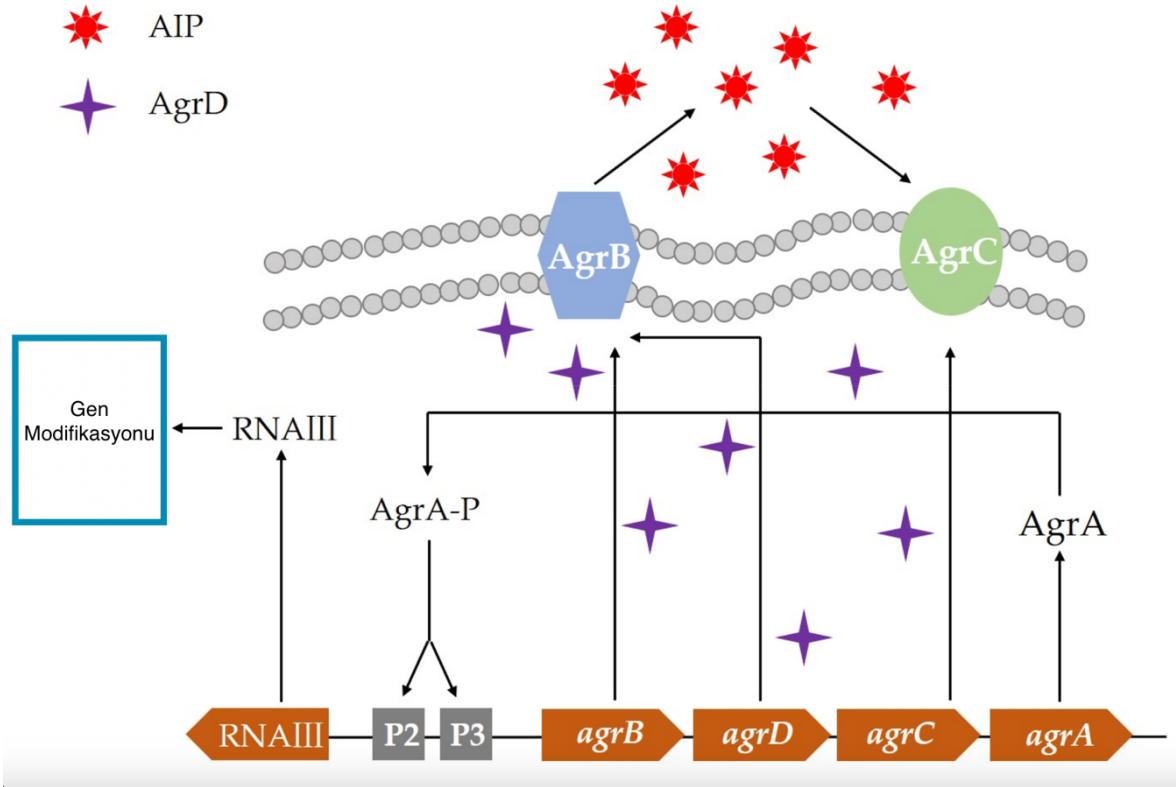
QS, mikrobiyomda yaygın olarak bulunmakta olan, hücre yoğunluğu üzerinden işleyen hücreden hücreye bir iletişim sistemidir. Yüksek yoğunluklu koloni popülasyonu, yeterli sayıda sinyal molekülü üretebilmekte, virülans ve ilaç direnci mekanizmaları dahil olmak üzere çeşitli alt hücresele yolakları etkinleştirebilmekte, antibiyotikleri tolere edebilmekte dolayısıyla konakçıya daha fazla zarar verebilmektedir (X. Zhao vd., 2020).

Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerde ayrı ayrı iki QS mimarisi göze çarpmaktadır. Bunlardan biri, Gram negatif bakterilerde bulunan, kendi kendini indükleyebilen molekül olarak AHL'ye sahip QS sistemidir(X. Zhao vd., 2020). Gram negatif bakterilerde yaygın olarak bulunan LuxR-LuxI sistemindeki sentetik bir ürün olan ve Otoindüktör-1 (AI-1) ile temsil edilen AHL'ler, bakteri hücrelerinin içine ve dışına serbestçe yayılabilir ve ayrıca çevre ortamda birikebilir. LuxR bağlayıcı proteini kodlayan LuxR geni, ilişkili olan herhangi bir yanıtı indükleyen bir transkripsiyonel aktivatördür ve aynı zamanda bir transkripsiyon düzenleyicisi olarak da adlandırılabilir. Regülasyon için AHL molekülleri ile aktivasyon gerekmektedir. LuxI proteinini kodlayan *luxI* geni, bir AHL sentetazıdır. Her bir bakteriden üretilen ve ortama salınan AHL sinyalleri LuxR'ye bağlandıktan sonra dimerizasyon veya multimerizasyon meydana gelir ve multimerizasyon ürünü, hedef genin ekspresyonunu aktive etmek veya inhibe etmek için hedef genin (Biyofilm üretimi, sürü hareketliliği vb.) düzenleyici bölgesine bağlanır. AHL ve LuxR'nin bağlanma özgülüğü çok güçlüdür çünkü AHL'nin özgülüğü farklı açıl yan zincir grupları tarafından kontrol edilir. Bu nedenle Gram negatif bakteriler, tür içindeki hücreler arasında bilgi aktarımını sağlamak için bu yöntemi kullanır ve bu sayede tür dışı bakterilerin sinyalleri ile karışıklık olmaz (Papenfort & Bassler, 2016).



Şekil 2.4. LuxI-R sistemi üzerinden Gram negatif bakterilerdeki QS mimarisi (X. Zhao vd., 2020)

Küçük moleküllü oligopeptitlerle temsil edilen sinyal molekülleri, yani otoindükleyici oligopeptit (AIP), kendi kendini indükleyen moleküller olan ve Gram pozitif bakterilerde bulunan QS sistemleridir. *S. aureus*'taki Agr sistemini buna verilebilecek güzel bir örnektir. Hücre yoğunluğunun artmasıyla birlikte bakteriler çok sayıda virülans faktörünü sentezlemeye başlar ve böylece patojeniteleri artır. Bu işlem, oligopeptit sinyal moleküllerinin gen ifadesini düzenlemek ve hücreleri uyarmak için verdiği bir yanıttır. Dışarıya salgılanan sinyal molekülü oligopeptit belirli bir konsantrasyona ulaştığında hücre zarındaki reseptör proteinine bağlanarak ve fosforilasyon/defosforilasyon kaskadı üzerinden ilgili genin ifadesini aktive eden veya inhibe eden modifikasyonları regüle etmektedir (Monnet & Gardan, 2015).



Şekil 2.5. Agr sistemi üzerinden oligopeptit sinyalizasyonu ile Gram pozitif bakterilerdeki QS mimarisi (X. Zhao vd., 2020)

QS'ye müdahale etmek, bakteriyel virülansı inhibe ederek bakteriyel enfeksiyonlarla mücadele etmek için umut verici bir strateji olarak kabul edilir, böylece antibiyotikler yoluyla bir seçilime sebep olmak ve dirençli organizmaların baskın hale gelmesine olanak sağlamak yerine patojenlerin hastalıklara neden olma yeteneği bertaraf edilmiştir.

(Rasko & Sperandio, 2010; Rutherford & Bassler, 2012). *A. baumannii*, LuxI ve LuxR homologlarından oluşan, kromozomal olarak kodlanmış bir AHL'ye bağımlı sinyal sistemine sahiptir. *Abal* geni, 3-hidroksi-dodekanoil-(L) homoserin laktonun (3-OH-C12 HSL) sentezinden sorumludur ve bu ligandın aynı kökenli reseptörü, *abaR* tarafından sentezlenir (Niu vd., 2008).

Günümüzde sınırlı tedavi seçenekleri sorununu çözmek için enfeksiyonlar ile mücadeleye yönelik yeni tedavi stratejileri bulmak çok önemlidir. Hücreler arası bir iletişim sistemi olan QS, AHL sinyal moleküllerini kullanarak birçok organizmanın yüksek hücre yoğunluklarında hastalık oluşturma ve hayatta kalma genlerinin ekspresyonunu düzenlediği artık iyi bilinmektedir; dolayısıyla QS mikrobiyal enfeksiyonların oluşumunda anahtar rol oynamaktadır (Rutherford & Bassler, 2012). Çeşitli çalışmalar antibiyotiklerin QS inhibitör aktivitesini göstermiştir. Streptomisin'in *A. baumannii*'de QS'yi inhibe ettiği keşfedilmiştir (Seleem vd., 2020).

Antibiyotiklere direncin arttığı ve yeni antibiyotiklerin keşfinde zorlanıldığı düşünüldüğünde, bakterilere virülans özellik kazandıran QS mekanizmasının inhibisyonu ile enfeksiyonlarla mücadelede farklı bir pencere açılabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Bakteri İzolatları

Çalışmaya Mart 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerindeki hasta örneklerinden izole edilen 93 adet CRAB suşu ve nadir izole edilen 6 non-*baumannii* suşu dahil edilmiştir. Örnekler rastgele seçilmiş, aynı hastada üreyen aynı tür bakteri suşlarından antibiyotik duyarlılık profili farklı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ile yapılan antimikrobiyal duyarlılık testleri kalite kontrolü için *E. coli* ATCC 13848, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* NCTC 13476, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *K. pneumoniae* ATCC 25955, MS MALDI-TOF kalite kontrolü için *E. coli* ATCC 8739 standart suşları kullanılmıştır. Çalışma 17.03.2023 tarihinde Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulu tarafından 2023/4257 karar sayısı ve 13447 onay numarası ile onay almıştır.

3.2. İdentifikasyon ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Laboratuvara gönderilen örnekler koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekilip 18-24 saat süreyle 37°C’de etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Üreme sonrasında bakterilerin tanımlama işlemleri, matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrofotometrisi (MALDI-TOF MS) teknolojisini kullanan VITEK ® 2 MS MALDI-TOF (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) ile çalışılarak sistem tarafından verilen MİK değerleri Avrupa antimikrobiyal duyarlılık testi komitesi (EUCAST) kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Kolistin ve tigesiklin duyarlılıkları ve MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon metoduyla doğrulanmıştır. Yüskek dozda duyarlı suşlar da dirençli kabul edilmiştir.

3.3. DNA İzolasyonu ve PCR Çalışması

3.3.1. DNA İzolasyonu

Gerekli malzemeler:

3.2.1. Kimyasal Madde ve Çözücüler

- Mutlak etil alkol (Reidel-Haen, Almanya)
- 2-propandiol (Merck, Almanya)
- Bidistile su

3.2.2. Alet ve Gereçler

- Santrifüj (Sigma k-15-1, Almanya)
- -20 0C Derin dondurucu (Uğur Derin Dondurucu, Türkiye)
- -80 0C Derin dondurucu (Jouan, Danimarka)
- +4 0C Soğutucu (Bosch, Almanya)
- 1,5 ml’lik kapaklı ependorf tüp (Krgen,Çin)
- 0,2 ml’lik kapaklı PCR tüpü (Axygen, Çin)
- Distile su cihazı (Milli poreer, Eppendorf, Almanya)
- PCR cihazı Biorad T100

- LightCycler 96 Roche
- High Pure PCR Template Kit (Cat. No. 11796828001, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

- BlasTaq™ 2X qPCR MasterMix

Prosedür:

Örnekler PBS ile resüspanse edilmiştir.

1. Bir ependorfa 200µl PBS ile resüspanse edilen örnekten alınarak, 200 µl Binding buffer ve 40µl Proteinaz K eklenmiş ve +70°C'de 10 dk (dakika) bekletilmiştir.
2. Üzerine 100µl Izopropanol eklenmiş ve pipetaj yapılmıştır.
3. Bu karışım kit içerisinde verilen filtrelili tüplere konularak 1 dk 8000 g'de santrifüj edilmiştir. Altındaki tüp atılarak filtre yeni toplama tüpüne aktarılmıştır.
4. Filtrelili tüpün üzerine 500µl İnhibitor Removal Buffer eklenerek alt üst yapılmıştır. 1 dk 8000 g'de santrifüj edilerek altındaki tüp atılmış ve filtre yeni toplama tüpüne aktarılmıştır.
5. Filtrelili tüpün üzerine 500µl. Wash Buffer eklenerek alt üst yapılarak karıştırılmıştır. 1 dk 8000 g'de santrifüj edilerek altındaki tüp atılır ve filtre yeni toplama tüpüne aktarılmıştır.
6. 5.adım tekrarlanmıştır. Daha sonra altındaki tüpün içerisindeki sıvı atılır ve tekrar filtrelili tüpe alınmıştır. Maksimum hızda 13.000 X g'de tekrar santrifüj edilmiştir.
7. Filtrelili tüp, steril 1.5ml ependorf tüpün içerisine alınmıştır. Üzerine 200µl (daha önceden +70 °C'de ısıtılmış) Elution Buffer eklenmiştir. 1 dk 8000 g'de santrifüj edilmiştir.
8. Hemen çalışılacaksa 2-8 °C'de, bekleyecek ise -20 °C'de saklanmıştır.

3.3.2. Real Time PCR

BlasTaq™ 2X qPCR MasterMix içerisinde verilen koşullar sağlanarak real time PCR reaksiyon protokolü oluşturulmuştur.

Tablo 3.1. RT-PCR Protokolü

İçerik	Hacim
ddH ₂ O	3,8 µl
BlaTaq™ 2X qPCR MasterMix	10 µl
Forward ve revers primer	0,6 µl
DNA	5 µl
Toplam Hacim	20 µl

Her bir örnek için yukarıdaki protokole firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Tablo 3.2. PCR Reaksiyon Sıcaklık ve Süreleri

İşlem	Süre ve Sıcaklık
Denaturasyon	95°C de 180 sn.
Amplifikasyon	95°C de 10 sn.
Bu döngü 40 kez sağlanır. (40 cycle, Ramp-rite 1,6°C/sn, saniyedeki ısı değişimi)	X °C de 30 sn 72 °C de 5 sn
Melting Curve	95°C de 10 sn. 65 °C de 60 sn. 97 °C de continue (Acquisitions 3 per/°C)
Cooling	37 °C de 30 sn.

1X lik TAE ile 0,9 g Agarose ile % 1,5'luk jel hazırlanmış. PCR ürünleri kuyucukara yüklenerek 60V'da 40 dk yürütülmüştür. Ardından UV Translüminatör ile görünütelleme yapılarak doğrulama sağlanmıştır. Suşlardan izole edilen DNA Titertek Berthold Colibri Microvolume Spectro Nanodrop ölçümü ile teyit edilmiştir. PCR işlemi için kullanılan primerler Tablo 3.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Kullanılan Primerler

Gen	Primer Dizisi	Bağlanma Sıcaklığı	Kaynak
16srRNA	F: TCAGCTCGTGTCGTGAGATG R: CGTAAGGGCCATGATG	59°C 52°C	(Nurtop vd., 2019)
<i>abaI</i>	F: AAAGTTACCGCTACAGGG R: CACGATGGGCACGAAA	54°C 52°C	(Tang vd., 2020)
<i>abaR</i>	F: TCCTCGGGTCCCAATA R: TAAATCTACCGCATCAA	52°C 46°C	(Tang vd., 2020)
<i>AmpC</i>	F: TTATGCGGGCAATACACCA R: CTGACAGAACCTAGCTCAAAAATG	57°C 57°C	(Dou vd., 2017b)
<i>blaOXA-23</i>	F: GATCGGATTGGAGAACCAGA R: ATTTCTGACCGCATTTCAT	57°C 53°C	(Woodford vd., 2006)
<i>blaOXA-24</i>	F: GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA R: AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	57°C 55°C	(Woodford vd., 2006)
<i>blaOXA-51</i>	F: TAATGCTTTGATCGGCCTTG R: TGGATTGCACTTCATCTTGG	55°C 55°C	(Woodford vd., 2006)
<i>blaOXA-58</i>	F: AAGTATTGGGGCTTGTGCTG R: CCCCTCTGCGCTCTACATAC	57°C 61°C	(Woodford vd., 2006)
<i>blaVIM</i>	F: GATGGTGTTTGGTCGCATA R: CGAATGCGCAGCACCAG	55°C 58°C	(Ellington vd., 2007)
<i>blaVIM-2</i>	F: AACTCTTCTATCCTGGTGCTGC R: TGCCTGACAACCTCATAAATCG	58°C 58°C	(Dou vd., 2017b)
<i>blaIMP</i>	F: GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC R: CCAAACYACTASGTTATCT	58°C 52°C	(Ellington vd., 2007)
<i>blaSPM-1</i>	F: AAAATCTGGGTACGCAAACG R: ACATTATCCGCTGGAACAGG	55°C 55°C	(Ellington vd., 2007)
<i>blaGIM-1</i>	F: TCGACACACCTTGGTCTGAA R: AACTTCCAACCTTGCCATGC	57°C 55°C	(Ellington vd., 2007)
<i>blaSIM-1</i>	F: TACAAGGGATTTCGGCATCG R: TAATGGCCTGTTCCCATGTG	57°C 57°C	(Ellington vd., 2007)
<i>mcr-1</i>	F: AGTCCGTTTGTCTTGTGGC R: AGATCCTTGGTCTCGGCTTG	57°C 59°C	(Rebelo vd., 2018)
<i>tetX</i>	F: GGAAACCGGCTAATGGCAT R: AATCCTACAAATGACAACGTCG	57°C 57°C	(He vd., 2019)

3.4. İstatistiksel Analiz

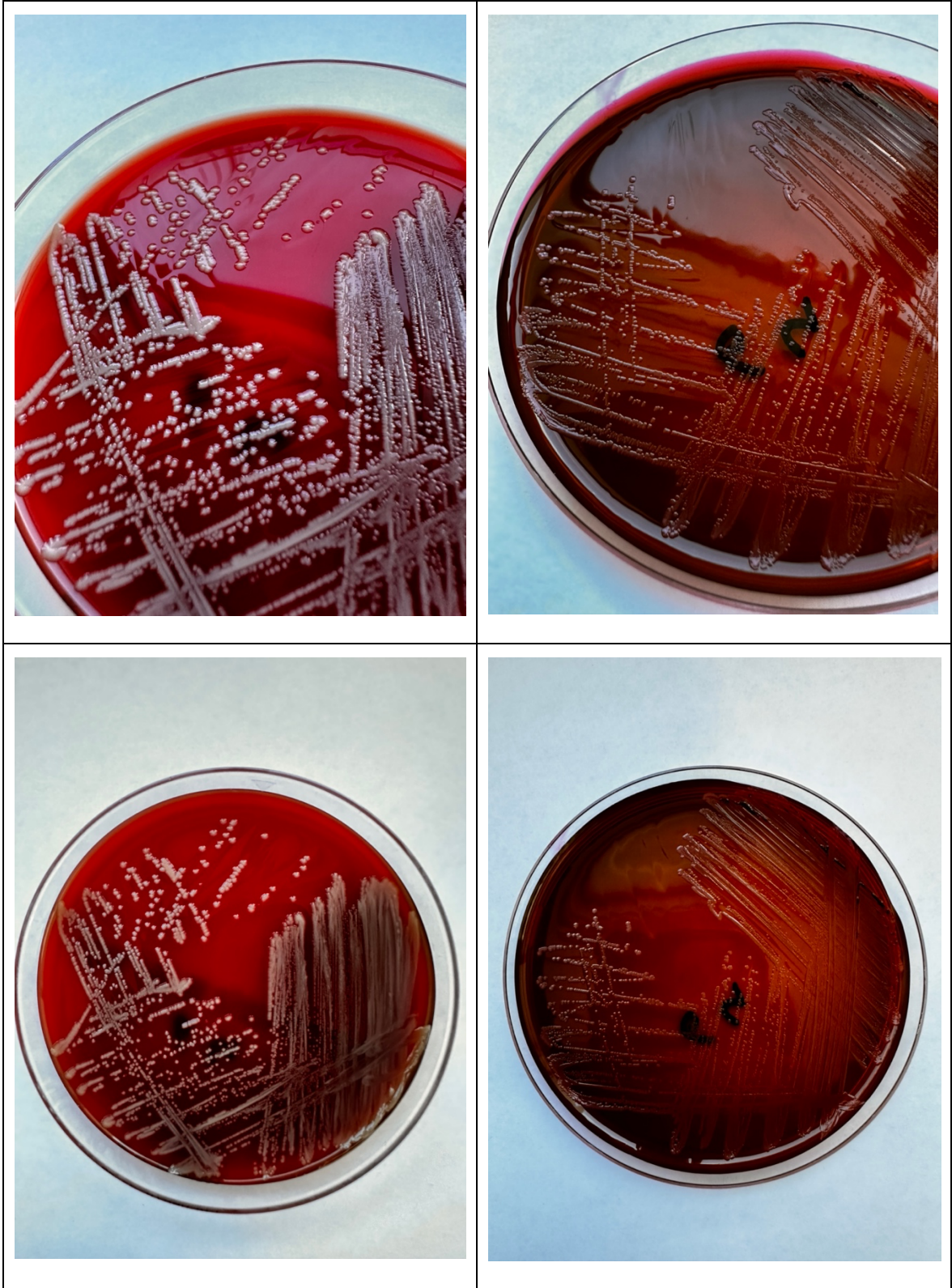
Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare ve Fisher exact testleri kullanılmıştır. Analizler R 4.3.2 (R Core Team,2024) programı ile yapılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmadaki suşlardan 67'si bronkoalveolar lavaj, 7'si balgam, 2'si beyin omurilik sıvısı, 2'si idrar, 13'ü kan, 2'si katater 6'sı yara numunesinden izole edilmiştir. Nadir görülen non-baumannii türlerin izole edildiği 4 örnek poliklinik ve servislerdeki, geri kalan 95 örnek yoğun bakım ünitelerindeki hastalardan alınmıştır. İzole edilen suşlardan 93'ü *A. baumannii* 2'si *A. johnsonii*, 2'si *A. junii*, 1'i *A. haemolitycus* ve 1'i *A. lwoffii* olarak tanımlanmıştır. Suşların birçoğunun amikasin, gentamisin, imipenem, levofloksasin ve meropenem %88 ile %95 aralığında değişen oranlarda olmak üzere dirençli olduğu tespit edilmiştir. Tüm izolatların antibiyotik direnç oranları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. İzolatların Antibiyotik Direnç Oranları

<i>n</i>		AK	CIP	CT	GN	IMP	LEV	MEM	TGC	SXT
<i>A.baumannii</i> (<i>n</i> :93)	n	90	92	1	87	93	91	93	31	63
	%	96,7	98,9	1,1	93,5	100	97,8	100	33,3	67,7
<i>A.Johnsonii</i> (<i>n</i> :2)	n	1	1	1	1	1	2	1	0	2
	%	50	50	50	50	50	100	50	0	100
<i>A: junii</i> (<i>n</i> :2)	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>A. haemolitycus</i> (<i>n</i> :1)	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>A. calcoaseticus</i> (<i>n</i> :1)	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam (<i>n</i> :99)	n	91	93	2	88	94	93	94	31	65
	%	91,9	93,9	2	88,8	94,9	93,9	94,9	31,3	65,6



Resim 4.1. Koyun kanlı agar ve EMB agar ile üretilmiş *A. baumannii* kolonileri

RT-PCR çalışmasında 53 izolatta hem *abaI* hem *abaR* genleri tespit edilmiştir ve bu izolatlar QS (+) kabul edilmiştir. 3 izolatta sadece *abaI* geni tespit edilmişken , 15 izolatta ise sadece *abaR* geni tespit edilmiştir. 21 izolatta her iki gen de tespit edilememiştir.

Antibiyotik direnç genlerinden *blaOXA-58*, *blaVIM*, *blaVIM-2*, *blaSPM*, *blaSIM-1*, *mcr-1* ve *tetX* hiçbir izolatta tespit edilememişken , AmpC geni 85, *blaOXA-23* geni 77, *blaOXA-24* geni 22, *blaOXA51* geni 90, blaIMP ve blaGİM-1 genleri 1'er izolatta tespit edilmiştir.

A. baumannii izolatlarında QS + lik oranının non-baumannii izolatlara göre anlamlı derecede ($p=0.008$) yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. *A. baumannii* ve Non-baumannii suşların QS istatistikleri

	QS (+) n:53	QS (-) n:46	p değeri
<i>A. baumannii</i>	53 (56.99%)	40 (43.01%)	0.008
Non-baumannii	0 (0.00%)	6 (100.00%)	

QS (+) izolatların antibiyotik direnç düzeylerinin ise QS (-) izolatlara göre amikasin , siprofloksasin, levofloksasin, imipenem ve meropenem için istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. QS (+) izolatlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tigesiklin ve gentamisin direnç oranları daha yüksek bulunmuştur. Trimetoprim-sulfametoksazol ve kolistine karşı duyarlılık ise QS (-) izolatlar için daha yüksek seviyede bulunmuş ancak sadece trimetoprim-sulfametoksazol için istatistiksel olarak anlamlıdır. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının QS ile ilişkisine dair veriler Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları ve QS İle İlişkisi

	QS (+) n:53	QS (-) n:46	p değeri
AK (R)	53 (58.24%)	38 (41.76%)	0.002
AK (S)	0 (0.00%)	8 (100.00%)	
CIP (R)	53 (56.99%)	40 (43.01%)	0.008
CIP (S)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
CT (R)	0 (0.00%)	2 (100.00%)	0.2
CT (S)	53 (54.64%)	44 (45.36%)	
GN (R)	50 (56.82%)	38 (43.18%)	0.064
GN (S)	3 (27.27%)	8 (72.73%)	
IMP (R)	53 (56.38%)	41 (43.62%)	0.019
IMP (S)	0 (0.00%)	5 (100.00%)	
LEV (R)	53 (56.99%)	40 (43.01%)	0.008
LEV (S)	0 (0.00%)	6 (100.00%)	
MEM (R)	53 (56.38%)	41 (43.62%)	0.019
MEM (S)	0 (0.00%)	5 (100.00%)	
TGC (R)	20 (64.52%)	11 (35.48%)	0.14
TGC (S)	33 (48.53%)	35 (51.47%)	
SXT (R)	33 (47.14%)	37 (52.86%)	0.048
SXT (S)	20 (68.97%)	9 (31.03%)	

İzolatların antibiyotik duyarlılıklarında QS genleri olan *abal* ve *abaR*'nin her biri için ayrı ayrı bir farklılık gözlenmemiştir. İki ayrı genin antibiyotik direnci ile ilişkisi Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. İzolatlardaki QS Genleri abaI/R ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İlişkisi

QS Genleri	AK (R) n:91	AK (S) n:8	p değeri
abaI (-)			0.077
abaR (-)	21 (58%)	7 (100%)	
abaR (+)	15 (42%)	0 (0%)	
abaI (+)			0.054
abaR (-)	2 (3.6%)	1 (100%)	
abaR (+)	53 (96%)	0 (0%)	
	CIP (R) n:93	CIP (S) n:6	
abaI (-)			0.076
abaR (-)	22 (59%)	6 (100%)	
abaR (+)	15 (41%)	0 (0%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	3 (5.4%)	0 (NA%)	
abaR (+)	53 (95%)	0 (NA%)	
	CT (R) n:2	CT (S) n:97	
abaI (-)			0.53
abaR (-)	2 (100%)	26 (63%)	
abaR (+)	0 (0%)	15 (37%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	0 (NA%)	3 (5.4%)	
abaR (+)	0 (NA%)	53 (95%)	
	GN (R) n:88	GN (S) n:11	
abaI (-)			0.69
abaR (-)	22 (63%)	6 (75%)	
abaR (+)	13 (37%)	2 (25%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	3 (5.7%)	0 (0%)	
abaR (+)	50 (94%)	3 (100%)	

	IMP (R) n:94	IMP (S) n:5	
abaI (-)			0.14
abaR (-)	23 (61%)	5 (100%)	
abaR (+)	15 (39%)	0 (0%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	3 (5.4%)	0 (NA%)	
abaR (+)	53 (95%)	0 (NA%)	
	LEV (R) n:93	LEV (S) n:6	
abaI (-)			0.40
abaR (-)	23 (62%)	5 (83%)	
abaR (+)	14 (38%)	1 (17%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	3 (5.4%)	0 (NA%)	P Değeri
abaR (+)	53 (95%)	0 (NA%)	
	MEM (R) n:95	MEM (S) n:5	
abaI (-)			0.14
abaR (-)	23 (61%)	5 (100%)	
abaR (+)	15 (39%)	0 (0%)	
abaI (+)			>0.99
abaR (-)	3 (5.4%)	0 (NA%)	
abaR (+)	53 (95%)	0 (NA%)	
	TGC (R) n:31	TGC (S) n:68	
abaI (-)			0.72
abaR (-)	8 (73%)	20 (63%)	
abaR (+)	3 (27%)	12 (38%)	
abaI (+)			0.55
abaR (-)	0 (0%)	3 (8.3%)	
abaR (+)	20 (100%)	33 (92%)	

	SXT (R) n:70	SXT (S) n:29	
abaI (-)			0.46
abaR (-)	21 (62%)	7 (78%)	
abaR (+)	13 (38%)	2 (22%)	
abaI (+)			0.55
abaR (-)	3 (8.3%)	0 (0%)	
abaR (+)	33 (92%)	20 (100%)	

Antibiyotik direnç genleri olan AmpC, *blaOXA-23*, *blaOXA-24* ve *blaOXA-51*'in hepsi QS (+) izolatlarda QS (-) olan izolatlara kıyasla daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Ancak bu veriler *blaOXA-23* ve *blaOXA-51* için istatistiksel olarak anlamlı iken AmpC ve *blaOXA-24* için istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. İzolatlardaki antibiyotik direnç genlerinin QS ile ilişkisi Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. İzolatlardaki Antibiyotik Direnç Genlerinin QS İle İlişkisi

	QS (+) n:53	QS (-) n:46	p değeri
<i>blaOXA-23</i> (+)	46 (59.74%)	31 (40.26%)	0.021
<i>blaOXA-23</i> (-)	7 (31.82%)	15 (68.18%)	
<i>blaOXA-24</i> (+)	12 (54.55%)	10 (45.45%)	>0.9
<i>blaOXA-24</i> (-)	41 (53.25%)	36 (46.75%)	
<i>blaOXA-51</i> (+)	52 (57.78%)	38 (42.22%)	0.011
<i>blaOXA-51</i> (-)	1 (11.11%)	8 (88.89%)	
<i>AmpC</i> (+)	46 (54.12%)	39 (45.88%)	0.8
<i>AmpC</i> (-)	7 (50%)	7 (50%)	

İzolatların antibiyotik direnç geni bulundurması açısından AHL sinyallerini tanıyan QS reseptörlerini kodlayan *abaR* geni ile *blaOXA-51* geni arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. *abaI* ve diğer direnç genleri için böyle bir veri tespit edilmemiştir. İzolatlardaki QS genleri *abaI* ve *abaR* ile direnç genleri arasındaki ilişki Tablo 4.6.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.6. İzolatlardaki QS Genleri *abaI*/R ve Direnç Genlerinin İlişkisi

QS Genleri	<i>blaOXA-23</i> (-) n: 15	<i>blaOXA-23</i> (+) n:28	p değeri
<i>abaI</i> (-)			0.13
<i>abaR</i> (-)	12 (80%)	16 (57%)	
<i>abaR</i> (+)	3 (20%)	12 (43%)	
<i>abaI</i> (+)			>0.99
<i>abaR</i> (-)	0 (0%)	3 (6.1%)	
<i>abaR</i> (+)	7 (100%)	46 (94%)	
	<i>blaOXA-24</i> (-) n:33	<i>blaOXA-24</i> (+) n:10	p değeri
<i>abaI</i> (-)			0.28
<i>abaR</i> (-)	23 (70%)	5 (50%)	
<i>abaR</i> (+)	10 (30%)	5 (50%)	
<i>abaI</i> (+)			>0.99
<i>abaR</i> (-)	3 (6.8%)	0 (0%)	
<i>abaR</i> (+)	41 (93%)	12 (100%)	
	<i>blaOXA-51</i> (-) n: 8	<i>blaOXA-51</i> (+) n:35	p değeri
<i>abaI</i> (-)			0.036
<i>abaR</i> (-)	8 (100%)	20 (57%)	
<i>abaR</i> (+)	0 (0%)	15 (43%)	
<i>abaI</i> (+)			>0.99
<i>abaR</i> (-)	0 (0%)	3 (5.5%)	
<i>abaR</i> (+)	1 (100%)	52 (95%)	
	<i>AmpC</i> (-) n: 14	<i>AmpC</i> (+) n:85	p değeri
<i>abaI</i> (-)			0.39
<i>abaR</i> (-)	6 (86%)	22 (61%)	
<i>abaR</i> (+)	1 (14%)	14 (39%)	
<i>abaI</i> (+)			>0.99
<i>abaR</i> (-)	0 (0%)	3 (6%)	
<i>abaR</i> (+)	7 (100%)	46 (94%)	

5. TARTIŞMA

QS, bakteriyel biyofilm oluşumunu, antibakteriyel ilaç duyarlılığını ve bakteriyel virülansı etkilemektedir (Brackman vd., 2011; Jakobsen vd., 2012). Bu sistemin inhibisyonunun, antibiyotiğe dirençli patojenik bakteri türlerinin ortaya çıkmasıyla mücadelede yararlı bir terapötik strateji olabileceğini düşünülmektedir (Cady vd., 2012; Koh & Tham, 2011). Bu çalışmanın amacı, çeşitli klinik izolatlardan elde edilen *Acinetobacter spp.* izolatlarında QS ve antibiyotik direnci hakkında literatüre katkıda bulunmaktır..

Çalışmamızda araştırdığımız izolatların antibiyotik duyarlılıklarına göre, *A. baumannii*'nin birçok antibiyotiğe yüksek oranda dirençli olduğunu gösterdik. Meropenem ve imipenem karşı tüm *A. baumannii* suşları dirençliken aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı %93-99, trimetoprim-sulfametoksazole ise yaklaşık %68 oranında direnç görülmüştür. Kolistin ve tigesikline duyarlılık daha yüksek olmakla birlikte direnç oranları sırasıyla yaklaşık %1 ve %33 tür. Dünya genelinde antibiyotik duyarlılığı için yapılan geniş çaplı araştırmalar mevcuttur. AMRmap verilerine göre Rusya genelinde 2019-2021 yılları arasında yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 630 *A. baumannii* suşundaki meropenem ve imipenem direnç oranları yaklaşık %94, kolistin yaklaşık % 0,3, tigesiklin yaklaşık %28, trimetoprim-sulfametoksazol yaklaşık % 71, siprofloksasin ise %100 şeklindedir (AMRmap, 2024).

Avrupa'da EARS-net verilerine göre 2022 yılında 8.865 *Acinetobacter spp.* izolatında yapılan araştırmaya göre meropenem ve imipenem direnci Fransa ve Almanya'da %5-10 bandında iken Yunanistan, Bulgaristan ve İtalya'da bu oran %50-98 bandındadır ve CAESAR verileri de Avrupa'daki bu verileri destekler mahiyettedir (CAESAR, 2023; EARS-net, 2022). Türkiye'de ise CAESAR verilerine göre 2021 yılında *Acinetobacter spp.* direnç oranları karbapenemler için yaklaşık %93, aminoglikozidler için yaklaşık %85, kinolonlar için yaklaşık %94'tür (CAESAR, 2023).

Bu farklılıklar muhtemelen antibiyotik direncinde gereksiz antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki eksikliklerin rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Özellikle *A. baumannii* başta olmak üzere *Acinetobacter spp.* direnç oranlarında son yıllarda gözlenmekte olan artış tüm dünyada enfeksiyon hastalıkları açısından ciddi bir tehdit olmaya devam etmektedir (CAESAR, 2023). Dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yüksek düzeyde direnç oluşu, polimiksin,

yeni nesil karbapenem/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları gibi ilaç gruplarının önemini daha da arttırmaktadır.

Son on yılda, dünya çapında non-baumannii türlerin neden olduğu SHİE'ler artan sayıda rapor edilmiştir. *A. lwoffii*, *A. junii* ve *A. haemolyticus* gibi insan hastalıklarıyla daha az bağlantılı olan türler bile rapor edilmiştir (Fitzpatrick vd., 2015; Shin & Park, 2017).

Çalışmamızda non-baumannii türler literatürle uyumlu şekilde *A. baumannii*'ye kıyasla çok daha duyarlı bulunmuştur. *A. haemolyticus*, *A. junii* ve *A. lwoffii* çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlıyken, *A. johnsonii* nispeten daha dirençli bir profil çizmiştir. Ancak 1 izolatin kolistine direnç geliştirmesi dikkate değerdir. Çünkü önce non-baumannii türlerin kolistine *A. baumannii*'den daha sık dirençli olduğuna dair birçok yayın vardır. Çeşitli çalışmalarda *A. nosocomialis*'te kolistine karşı *A. baumannii*'ye kıyasla %6,5 ile %45,3 arasında değişen yüksek düzeyde bir direnç rapor edilmiştir (Huang vd., 2014; Y. C. Lee vd., 2011; Yang vd., 2013). Ayrıca non-baumannii türler için Çin'de yapılan bir çalışmaya göre kolistine karşı *A. baumannii*'ye kıyasla 1-3 kat daha yüksek bir direnç oranı gösterilmiştir (Sheck vd., 2023). Diğer taraftan Rusya genelinde son 2019-2021 yılları arasında izole edilen 111 non-baumannii suşun antibiyotik duyarlılık verilerine göre kolistin direnci %1,8 oranındayken bu oran 1448 *A. baumannii* izolatu için %0,4 olarak tespit edilmiştir (AMRmap, 2024). Az sayıda non-baumannii örnekle ulaştığımız bu bulgular *A. baumannii* kadar olmasa da olası yeni direnç problemlerinin habercisi olabilir. Daha çok örnek ve daha farklı merkezlerde yapılacak çalışmalarla bu alan aydınlatılmalıdır.

Bu çalışmada antibiyotik duyarlılıkları açısından QS (+) ve QS (-) olan gruplar arasında karşılaştırma yapılmış ve QS (+) suşların kolistin ve trimetoprim-sülfametoksazol haricindeki bütün antibiyotiklere daha yüksek direnç oranlarına sahip olmakla birlikte özellikle amikasin , siprofloksasin , levofloksasin , imipenem ve meropenem karşı bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmadaki *acinetobacter* türleri arasından *A. baumannii*'nin non-baumannii türlere oranla yüksek oranda QS (+) oluşu aklımıza evrimsel süreçte QS özelliğinin virülans özelliklerini kazanmada tür içi seçimde avantaj sağlıyor olabileceğini getirmiştir.

Çalışmamızda trimetoprim-sülfametoksazol direnci ise şaşırtıcı şekilde QS (-) grupta daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi muhtemelen bu antibiyotiğin QS sinyal yollarında olası bir inhibisyon yapıyor oluşu olabilir. Bu açıdan trimetoprim-sülfametoksazol potansiyel bir QSI olarak araştırılabilir.

Diğer yandan kolistin direncinin non-baumannii türlerde daha yüksek oranda görülüyor oluşu ve çalışmamızda non-baumannii türlerde QS özelliğinin daha düşük düzeyde oluşunu göz önünde bulunduracak olursak *acinetobacter* türlerindeki kolistine direnç gelişim mekanizmalarında QS etkisinin nispeten düşük olabileceğini söyleyebiliriz.

QS ve antibiyotik duyarlılık düzeylerine etkisi daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Sinyal üretimi engellenerek QS özelliği inaktive edilmiş mutant *A. baumannii* (AbS-M) ve QS özelliği aktif vahşi tip *A. baumannii* (AbS) arasındaki meropenem ve piperacilin MİK düzeyleri AbS-M için yarı yarıya azalmıştır. Daha sonra ortama AbS-M nin üretmediği AHL eklenmiş ve QS özelliğinin aktifleşmesi sağlanmıştır. AbS-M mutantı AHL tedavisinden sonra meropenem ve piperacilin MİK düzeylerinde AbS seviyesini yeniden yakalamıştır (Dou vd., 2017a).

Tablo 5.1. Çeşitli Çalışmalarda CRAB İzolatlarında Tespit Edilen *blaOXA* Genleri ve Yüzdeleri

<i>n</i> :İzolat sayısı %:Pozitiflik oranı		<i>blaOXA</i> - 23	<i>blaOXA</i> - 24	<i>blaOXA</i> - 51	<i>blaOXA</i> - 58	Kaynak
Bu çalışma (n:99)	n	77	22	90	0	-
	%	77,7	22,2	90,9	0	
Türkiye (n:72)	n	-	-	56	10	(Vahaboglu vd., 2006)
	%	-	-	77,8	13,8	
Türkiye (n:172)	n	166	0	172	5	(Boral vd., 2019)
	%	96,5	0	100	2,9	
Mısır (n:40)	n	36	36	38	0	(Tolba vd., 2019)
	%	90	90	95	0	
Güney Afrika (Tshwane bölgesi) (n:100)	n	77	0	99	-	(Lowings vd., 2015)
	%	77	0	99	-	
İspanya (n:83)	n	0	-	83	16	(Ruiz vd., 2007)
	%	0	-	100	19,3	
Avusturya (n:114)		47	12	114	53	(Grisold vd., 2021)
		41,2	10,5	100	46,5	
Asya-Pasifik (10 ülkede)(n:544)	n	517	31	-	65	(Mendes vd., 2009)
	%	95	5,6	-	11,9	
ABD (n:92)	n	45	11	5	-	(McKay vd., 2022)
	%	48,9	11,9	5,4	-	

Daha önceki çalışmalarda QS'in bazı antibiyotik direnç genlerinin ekspresyonu üzerindeki indükleyici etkileri gösterilmiştir. Dou ve arkadaşları ise, beta-laktamaz genleri *blaOXA-51* ve *AmpC* ile efluks pompalarından sorumlu *AdeA* ve *AdeB* genlerinin mRNA ekspresyon seviyelerinin AbS-M'de vahşi tip AbS ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olduğunu, ancak AbS-M kültürünün bir AHL ekstraktı ile desteklenmesi üzerine seviyelerin düzeldiğini göstermiştir. Ancak mutant AbS-M suşunda *abaI* genindeki transkripsiyonun kontrol edilmemesi bu çalışmanın sınırlayıcı faktörlerinden sayılmıştır (Dou vd., 2017a). Bir başka çalışmada beta-laktamaz geni *AmpC*'nin ifadesi, *P. aeruginosa*'daki LasIR devresi tarafından düzenlenmektedir. AHL sentetaz özelliğini sağlayan *LasI* gen mutanlığı *ΔlasI*'nin *AmpC* ekspresyonu, 3 gün boyunca imipenem maruziyeti altında vahşi tip suşlarla karşılaştırıldığında 1/4'e düşmüştür (J. Zhao vd., 2015). Ju ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Salmonella enterica* Serovar Dublin ile yapılan bir çalışmada *LuxS* geninin kaybı ile oluşturulmuş mutant suş ve vahşi tip biyofilm üretimi açısından karşılaştırıldığında, *LuxS* geni kaybının biyofilm oluşumunu arttırmak için biyofilmle ilgili gen ekspresyonunu aktive ettiği ve dolaylı yoldan antibiyotik direncini güçlendirdiği görülmüştür (Ju vd., 2018).

Başka bir çalışmada Gram negatif bakterilerde AHL reseptörü LuxR'nin bakteriyel bir homologue olan bölünme inhibisyonu baskılayıcısının (SdiA) etkisizleştirilmesinin bakteriyel çoklu ilaç direncinden sorumlu olan efluks pompası direnç genleri *acrA* ve *acrB*'nin ekspresyonunu engellediği ve AHL'lerin *acrA* ve *acrB* ekspresyonunu arttırmak için SdiA ile etkileşime girebileceğini ortaya koymuştur (Rahmati vd., 2002).

P. aeruginosa PAO1 ve QS mutanlığı suşlarla yapılan bir başka çalışmada ise mutant suşların *AmpC* ekspresyonunun azaldığı ve ortama AHL sinyallerinin eklenmesi sonrası *AmpC* ekspresyon seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca PAO1'in sub-inhibitör konsantrasyonda geliştirdiği ampisilin direncinin QS sistemi üzerinden modüle edildiği gösterilmiştir (Y. Li vd., 2021).

Bu çalışmada QS(+) izolatlarda *AmpC*, *blaOXA-24*, *blaOXA-23* ve *blaOXA-51* direnç gen oranlarının yüksek oluşu bize direnç geni ekspresyon seviyelerinin yanısıra direnç genlerini barındırmada da QS (+) türlerin daha avantajlı olabileceğini düşündürmüştür. Fakat istatistiksel anlamlılık sadece *blaOXA-23* ve *blaOXA-51* genlerinde saptanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde QS (+) bakterilerin QS(-) bakterilere kıyasla direnç geni

oranlarına dair başka bir çalışma yapılmamıştır. Ancak yapılan bir araştırmada *E. faecalis* QS üzerinden aynı baktteri popülasyonundaki dirençli olmayan bakterilerin dirençli bakterilere oranına göre antibiyotik direncinin yatay gen transferini kontrol ederken, toplam popülasyon yoğunluğundaki varyasyona karşı farklılık göstermiştir. QS fenomeni üzerindeki bu değişiklik, daha karmaşık organizmalardaki cinsel sistemlere benzer şekilde, plazmidlerin daha maliyetli konjugatif transferine karşın yalnızca şansın yüksek olduğu durumlarda yatırım yapılmasına olanak tanıdığı gösterilmiştir (Banderas vd., 2020). Bu bulgu yatay gen transferi yoluyla oluşan antibiyotik direncinin temelinde QS sisteminin de olabileceğini dolayısıyla QS özelliği aktif olan bakterilerdeki direnç genleri oranının daha yüksek olma ihtimalinin olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmada QS özelliğinin tespiti için biyosensörler aracılığıyla veya biyokimyasal olarak AHL sinyallerinin tespiti yerine PCR ile *abaI/R* genleri tespit edilmiştir. Bu yöntemin daha pratik olmasının yanında bazı dezavantajları vardır. Bunlardan biri aynı bakteride bilinmeyen farklı sinyal üretim yollarını kodlayan QS geni homologlarının olma ihtimalidir. Bir diğer sınırlayıcı faktör ise tespit edilen genlerin eksprese olmama ihtimalidir. Hem gen düzeyinde QS ifadesinin tespiti hem de sinyalizasyonun biyosensörler veya biyokimyasal metodlar yardımıyla gösterilebilmesi ile yapılabilecek yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada *A. baumannii* için QS genleri *abaI* ve *abaR* varlığının amikasin, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem ve meropenem direnç oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bulgularımız MDR *A. baumannii* enfeksiyonları ile mücadelede QS inhibisyonunun olumlu sonuçları olabileceğini desteklemektedir ve QS inhibitörleri ile yapılacak in vitro ve in vivo deneyler bu alanda fayda sağlayabilir. Ancak bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca çalışmamızda QS genleri *abaI* ve *abaR* varlığının başta *blaOXA-23* ve *blaOXA-51* genleri olmakla birlikte *AmpC* ve *blaOXA-24* varlığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgumuz QS sistemlerinin yatay gen transferi üzerinde seçici etki oluşturduğuna dair literatürdeki az sayıda çalışmayı desteklemektedir. Antibiyotik direnç genlerindeki yatay gen transferi yoluyla yayılımın QS ile ilişkisi hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer yandan çalışmamızda nan-baumannii izolatlarda QS genlerine rastlanmamıştır. Bu bulgular QS'in *A.baumannii*'nin non-baumannii türlere kıyasla daha virlan bir tür olmasında rol oynamış olabileceğini akla getirmektedir. Bakterilerdeki QS sistemleri ve tür içi seçilim süreçlerine olan etkisi hakkında yapılacak yeni çalışmalar , dirençli kökenlerin ortaya çıkışı ile ilgili yeni bir bakış açısı oluşturabilir.

KAYNAKLAR

- Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. İçinde *Biochemistry* (C. 53, Sayı 10). <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- Altinok, Ö., Boral, B., Ergin, A., & Köseoğlu Eser, Ö. (2020). Existence of biofilm and biofilm-associated virulence genes in multi-drug resistant invasive acinetobacter baumannii isolates. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 54(1). <https://doi.org/10.5578/mb.20204>
- Ambler, R. P. (1980). The structure of beta-lactamases. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 289(1036). <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
- AMRmap. (2024). *AMRmap*. <https://amrmap.net/?id=BWSMM21DC29DC11> .
- Antunes, L. C. S., Imperi, F., Carattoli, A., & Visca, P. (2011). Deciphering the multifactorial nature of acinetobacter baumannii pathogenicity. *PLoS ONE*, 6(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022674>
- Antunes, N. T., & Fisher, J. F. (2014). Acquired class D β -Lactamases. *Antibiotics*, 3(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics3030398>
- Aşık, G. (2011). [Current approaches to explain the virulence of Acinetobacter baumannii]. *Mikrobiyoloji bulteni*, 45(2).
- Banderas, A., Carcano, A., Sia, E., Li, S., & Lindner, A. B. (2020). Ratiometric quorum sensing governs the trade-off between bacterial vertical and horizontal antibiotic resistance propagation. *PLoS Biology*, 18(8 August). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3000814>
- Baumann, P. (1968). Isolation of Acinetobacter from Soil and Water. *Journal of Bacteriology*, 96(1), 39-42. <https://doi.org/10.1128/JB.96.1.39-42.1968>
- Baumann, P., Doudoroff, M., & Stanier, R. Y. (1968). A Study of the Moraxella Group II. Oxidative-negative Species (Genus Acinetobacter). *Journal of Bacteriology*, 95(5), 1520-1541. <https://doi.org/10.1128/JB.95.5.1520-1541.1968>
- Bergogne-Bérézin, E., & Towner, K. J. (1996). Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews*, 9(2), 148-165. <https://doi.org/10.1128/CMR.9.2.148>

- Bjarnsholt, T., Alhede, M., Alhede, M., Eickhardt-Sørensen, S. R., Moser, C., Kühl, M., Jensen, P. Ø., & Høiby, N. (2013). The in vivo biofilm. İçinde *Trends in Microbiology* (C. 21, Sayı 9). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.06.002>
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V. (2014). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* 2014 13:1, 13(1), 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Boll, J. M., Tucker, A. T., Klein, D. R., Beltran, A. M., Brodbelt, J. S., Davies, B. W., & Trent, M. S. (2015). Reinforcing lipid acylation on the cell surface of acinetobacter baumannii promotes cationic antimicrobial peptide resistance and desiccation survival. *mBio*, 6(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00478-15>
- Boral, B., Unaldi, Ö., Ergin, A., Durmaz, R., Eser, Ö. K., Zarakolu, P., Ersöz, G., Kaya, A., Haciseyitoglu, D., Ak, Ö., Gencer, S., Sarigüzel, F. M., Çelik, I., Uyanik, M. H., Özden, K., Acikgöz, Z. C., Guner, R., Akcali, A., Sener, A., ... Sipahi, O. R. (2019). A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/S12941-019-0319-8/FIGURES/3>
- Bouvet, P. J. M., & Grimont, P. A. D. (1987). Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur. Microbiology*, 138(5), 569-578. [https://doi.org/10.1016/0769-2609\(87\)90042-1](https://doi.org/10.1016/0769-2609(87)90042-1)
- Bouyahya, A., Chamkhi, I., Balahbib, A., Rebezov, M., Shariati, M. A., Wilairatana, P., Mubarak, M. S., Benali, T., & El Omari, N. (2022). Mechanisms, Anti-Quorum-Sensing Actions, and Clinical Trials of Medicinal Plant Bioactive Compounds against Bacteria: A Comprehensive Review. *Molecules* 2022, Vol. 27, Page 1484, 27(5), 1484. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27051484>
- Brackman, G., Cos, P., Maes, L., Nelis, H. J., & Coenye, T. (2011). Quorum sensing inhibitors increase the susceptibility of bacterial biofilms to antibiotics in vitro and in vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(6). <https://doi.org/10.1128/AAC.00045-11>

- Brisou, J., & Prevot, A. R. (1954). [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group]. *Annales de L'institut Pasteur*, 86(6), 722-728. <https://europepmc.org/article/med/13197842>
- Butaye, P., Cloeckert, A., & Schwarz, S. (2003). Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 22(3), 205-210. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00202-4](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00202-4)
- Cady, N. C., McKean, K. A., Behnke, J., Kubec, R., Mosier, A. P., Kasper, S. H., Burz, D. S., & Musah, R. A. (2012). Inhibition of biofilm formation, quorum sensing and infection in *pseudomonas aeruginosa* by natural products-inspired organosulfur compounds. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038492>
- CAESAR. (2023). *CAESAR*. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/ECDC-WHO-AMR-report_2023-_2021.pdf.
- Campos, M., Cisneros, D. A., Nivaskumar, M., & Francetic, O. (2013). The type II secretion system - a dynamic fiber assembly nanomachine. *Research in Microbiology*, 164(6). <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2013.03.013>
- Carruthers, M. D., Nicholson, P. A., Tracy, E. N., & Munson, R. S. (2013). *Acinetobacter baumannii* Utilizes a Type VI Secretion System for Bacterial Competition. *PLOS ONE*, 8(3), e59388. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0059388>
- Chin, C. Y., Gregg, K. A., Napier, B. A., Ernst, R. K., & Weiss, D. S. (2015). A PmrB-regulated deacetylase required for lipid A modification and polymyxin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12). <https://doi.org/10.1128/AAC.00515-15>
- Chukwudi, C. U. (2016). rRNA binding sites and the molecular mechanism of action of the tetracyclines. İçinde *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (C. 60, Sayı 8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00594-16>
- Chusri, S., Chongsuvivatwong, V., Rivera, J. I., Silpapojakul, K., Singkhamanan, K., McNeil, E., & Doi, Y. (2014). Clinical outcomes of hospital-acquired infection with *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter pittii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 4172-4179. <https://doi.org/10.1128/AAC.02992->

14/ASSET/65558754-D334-41A9-9F3C-
936C80D8FACD/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0081430660003.JPEG

- Clemmer, K. M., Bonomo, R. A., & Rather, P. N. (2011). Genetic analysis of surface motility in *Acinetobacter baumannii*. *Microbiology*, 157(9). <https://doi.org/10.1099/mic.0.049791-0>
- Cornaglia, G., Giamarellou, H., & Rossolini, G. M. (2011). Metallo- β -lactamases: A last frontier for β -lactams? İçinde *The Lancet Infectious Diseases* (C. 11, Sayı 5). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70056-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1)
- Coyne, S., Courvalin, P., & Périchon, B. (2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(3), 947-953. <https://doi.org/10.1128/AAC.01388-10/ASSET/3D443C18-E329-4FD5-ACA6-34EA518CA213/ASSETS/GRAPHIC/ZAC9991096640001.JPEG>
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- Dijkshoorn, L., Nemec, A., & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. İçinde *Nature Reviews Microbiology* (C. 5, Sayı 12). <https://doi.org/10.1038/nrmicro1789>
- Dou, Y., Song, F., Guo, F., Zhou, Z., Zhu, C., Xiang, J., & Huan, J. (2017a). *Acinetobacter baumannii* Quorum-sensing signalling molecule induces the expression of drug-resistance genes. *Molecular Medicine Reports*, 15(6), 4061-4068. <https://doi.org/10.3892/MMR.2017.6528/HTML>
- Dou, Y., Song, F., Guo, F., Zhou, Z., Zhu, C., Xiang, J., & Huan, J. (2017b). *Acinetobacter baumannii* Quorum-sensing signalling molecule induces the expression of drug-resistance genes. *Molecular Medicine Reports*, 15(6). <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6528>
- 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>

- Du, D., Wang-Kan, X., Neuberger, A., van Veen, H. W., Pos, K. M., Piddock, L. J. V., & Luisi, B. F. (2018). Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nature Reviews Microbiology* 2018 16:9, 16(9), 523-539. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>
- EARS-net. (2022). *EARS-net*. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-resistance.pdf> erişim tarihi 2.3.2024 .
- Eijkelkamp, B. A., Strocher, U. H., Hassan, K. A., Papadimitriou, M. S., Paulsen, I. T., & Brown, M. H. (2011). Adherence and motility characteristics of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. *FEMS Microbiology Letters*, 323(1). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02362.x>
- Elhosseiny, N. M., & Attia, A. S. (2018). *Acinetobacter*: An emerging pathogen with a versatile secretome review-article. İçinde *Emerging Microbes and Infections* (C. 7, Sayı 1). <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0030-4>
- Ellington, M. J., Kistler, J., Livermore, D. M., & Woodford, N. (2007). Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo- β -lactamases [1]. İçinde *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (C. 59, Sayı 2). <https://doi.org/10.1093/jac/dkl481>
- Eze, E. C., Chenia, H. Y., & El Zowalaty, M. E. (2018). *Acinetobacter baumannii* biofilms: Effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. İçinde *Infection and Drug Resistance* (C. 11). <https://doi.org/10.2147/IDR.S169894>
- Falagas, M. E., & Kopterides, P. (2006). Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 64(1), 7-15. <https://doi.org/10.1016/J.JHIN.2006.04.015>
- Fiester, S. E., Arivett, B. A., Schmidt, R. E., Beckett, A. C., Ticak, T., Carrier, M. V., Ghosh, R., Ohneck, E. J., Metz, M. L., Jeffries, M. K. S., & Actis, L. A. (2016). Iron-Regulated phospholipase C Activity contributes to the cytolytic activity and virulence of *acinetobacter baumannii*. *PLoS ONE*, 11(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167068>

- Fitzpatrick, M. A., Ozer, E., Bolon, M. K., & Hauser, A. R. (2015). Influence of ACB complex genospecies on clinical outcomes in a U.S. hospital with high rates of multidrug resistance. *Journal of Infection*, 70(2), 144-152. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2014.09.004>
- Flores-Díaz, M., Monturiol-Gross, L., Naylor, C., Alape-Girón, A., & Flieger, A. (2016). Bacterial Sphingomyelinases and Phospholipases as Virulence Factors. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80(3). <https://doi.org/10.1128/mubr.00082-15>
- Garneau-Tsodikova, S., & Labby, K. J. (2016). Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: Overview and perspectives. İçinde *MedChemComm* (C. 7, Sayı 1). <https://doi.org/10.1039/c5md00344j>
- Geisinger, E., & Isberg, R. R. (2015). Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004691>
- Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., & Sekawi, Z. (2014). Extended spectrum beta-lactamases: Definition, classification and epidemiology. *Current Issues in Molecular Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.21775/cimb.017.011>
- Green, D. W. (2002). The bacterial cell wall as a source of antibacterial targets. İçinde *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (C. 6, Sayı 1). <https://doi.org/10.1517/14728222.6.1.1>
- Gribun, A., Katcoff, D. J., Hershkovits, G., Pechatnikov, I., & Nitzan, Y. (2004). Cloning and characterization of the gene encoding for OMP-PD porin: The major *Photobacterium damsela* outer membrane protein. *Current Microbiology*, 48(3), 167-174. <https://doi.org/10.1007/S00284-003-4111-8/METRICS>
- Gribun, A., Nitzan, Y., Pechatnikov, I., Hershkovits, G., & Katcoff, D. J. (2003). Molecular and structural characterization of the HMP-AB gene encoding a pore-forming protein from a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Current Microbiology*, 47(5), 434-443. <https://doi.org/10.1007/S00284-003-4050-4/METRICS>
- Grisold, A. J., Luxner, J., Bedenić, B., Diab-Elschahawi, M., Berktold, M., Wechsler-Fördös, A., & Zarfel, G. E. (2021). Diversity of Oxacillinases and Sequence Types in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from Austria. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol. 18, Page 2171, 18(4), 2171. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18042171>

- ĞH Bahar, N. E. (2008). *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. İçinde *Lippincott Williams & Wilkins*. Nobel Tıp Kitabevi.
- Harding, C. M., Kinsella, R. L., Palmer, L. D., Skaar, E. P., & Feldman, M. F. (2016). Medically Relevant *Acinetobacter* Species Require a Type II Secretion System and Specific Membrane-Associated Chaperones for the Export of Multiple Substrates and Full Virulence. *PLoS Pathogens*, *12*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005391>
- Harding, C. M., Pulido, M. R., Di Venanzio, G., Kinsella, R. L., Webb, A. I., Scott, N. E., Pachón, J., & Feldman, M. F. (2017). Pathogenic *Acinetobacter* species have a functional type i secretion system and contact-dependent inhibition systems. *Journal of Biological Chemistry*, *292*(22). <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.781575>
- Harding, C. M., Tracy, E. N., Carruthers, M. D., Rather, P. N., Actis, L. A., & Munson, R. S. (2013). *Acinetobacter baumannii* strain M2 produces type IV Pili which play a role in natural transformation and twitching motility but not surface-associated motility. *mBio*, *4*(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.00360-13>
- Haurat, M. F., Elhenawy, W., & Feldman, M. F. (2015). Prokaryotic membrane vesicles: New insights on biogenesis and biological roles. İçinde *Biological Chemistry* (C. 396, Sayı 2). <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0183>
- He, T., Wang, R., Liu, D., Walsh, T. R., Zhang, R., Lv, Y., Ke, Y., Ji, Q., Wei, R., Liu, Z., Shen, Y., Wang, G., Sun, L., Lei, L., Lv, Z., Li, Y., Pang, M., Wang, L., Sun, Q., ... Wang, Y. (2019). Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans. İçinde *Nature Microbiology* (C. 4, Sayı 9). <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0445-2>
- Henderson, P. J. F., Hoyle, C. K., & Ward, A. (2000). Expression, purification and properties of multidrug efflux proteins. *Biochemical Society Transactions*, *28*(4), 513-517. <https://doi.org/10.1042/BST0280513>
- Huang, L., Chen, T. L., Lee, Y. T., Lee, M. H., Kuo, S. C., Yu, K. W., Dou, H. Y., & Fung, C. P. (2014). Risk factors for imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter nosocomialis* bloodstream infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *47*(4). <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.02.002>

- Iyer, R., Moussa, S. H., Durand-Réville, T. F., Tommasi, R., & Miller, A. (2018). *Acinetobacter baumannii* OmpA Is a Selective Antibiotic Permeant Porin. *ACS Infectious Diseases*, 4(3). <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00168>
- Jakobsen, T. H., Bragason, S. K., Phipps, R. K., Christensen, L. D., van Gennip, M., Alhede, M., Skindersoe, M., Larsen, T. O., Høiby, N., Bjarnsholt, T., & Givskov, M. (2012). Food as a source for quorum sensing inhibitors: Iberin from horseradish revealed as a quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(7). <https://doi.org/10.1128/AEM.05992-11>
- Jin, J. S., Kwon, S. O., Moon, D. C., Gurung, M., Lee, J. H., Kim, S. Il, & Lee, J. C. (2011). *Acinetobacter baumannii* secretes cytotoxic outer membrane protein a via outer membrane vesicles. *PLoS ONE*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017027>
- Ju, X., Li, J., Zhu, M., Lu, Z., Lv, F., Zhu, X., & Bie, X. (2018). Effect of the luxS gene on biofilm formation and antibiotic resistance by *Salmonella* serovar Dublin. *Food Research International*, 107. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.02.039>
- Jung, J., & Park, W. (2015). *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2015 99:6, 99(6), 2533-2548. <https://doi.org/10.1007/S00253-015-6439-Y>
- Kalia, V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnology Advances*, 31(2), 224-245. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2012.10.004>
- Karageorgopoulos, D. E., & Falagas, M. E. (2008). Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(12), 751-762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70279-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70279-2)
- Karlowsky, J. A., Hackel, M. A., McLeod, S. M., & Miller, A. A. (2022). In Vitro Activity of Sulbactam-Durlobactam against Global Isolates of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Collected from 2016 to 2021. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(9). https://doi.org/10.1128/AAC.00781-22/SUPPL_FILE/AAC.00781-22-S0001.PDF
- Kearns, D. B. (2010). A field guide to bacterial swarming motility. *Çinde Nature Reviews Microbiology* (C. 8, Sayı 9). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2405>

- Koh, K. H., & Tham, F. Y. (2011). Screening of traditional Chinese medicinal plants for quorum-sensing inhibitors activity. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 44(2). <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2009.10.001>
- Korotkov, K. V., Sandkvist, M., & Hol, W. G. J. (2012). The type II secretion system: Biogenesis, molecular architecture and mechanism. İçinde *Nature Reviews Microbiology* (C. 10, Sayı 5). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2762>
- Kwon, S. O., Gho, Y. S., Lee, J. C., & Kim, S. Il. (2009). Proteome analysis of outer membrane vesicles from a clinical *Acinetobacter baumannii* isolate. *FEMS Microbiology Letters*, 297(2). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01669.x>
- Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., Cha, C. J., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(MAR), 249706. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2017.00055/BIBTEX>
- Lee, C.-R., Lee, J., Jeong, B., & Lee, S. (2013). Lipid A Biosynthesis of Multidrug-Resistant Pathogens - A Novel Drug Target. *Current Pharmaceutical Design*, 19(36). <https://doi.org/10.2174/13816128113199990494>
- Lee, Y. C., Huang, Y. T., Tan, C. K., Kuo, Y. W., Liao, C. H., Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2011). *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genospecies 13tu and 3 bacteraemia: Comparison of clinical features, prognostic factors and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(8). <https://doi.org/10.1093/jac/dkr200>
- Li, X. Z., & Nikaido, H. (2009). Efflux-mediated drug resistance in bacteria: An update. *Drugs*, 69(12), 1555-1623. <https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000/METRICS>
- Li, Y., Xia, L., Chen, J., Lian, Y., Dandekar, A. A., Xu, F., & Wang, M. (2021). Resistance elicited by sub-lethal concentrations of ampicillin is partially mediated by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environment International*, 156. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106619>

- Liang, R., Wang, D., Hu, M., Gu, Y., Wang, M., Hu, D., Zhu, M., & Wang, M. (2023). In vitro activity of ceftazidime/avibactam, imipenem/relebactam and meropenem/vaborbactam alone or in combination with polymyxin B against carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Antibiotics* 2023 76:9, 76(9), 540-547. <https://doi.org/10.1038/s41429-023-00631-0>
- Lin, L., Tan, B., Pantapalangkoor, P., Ho, T., Baquir, B., Tomaras, A., Montgomery, J. I., Reilly, U., Barbacci, E. G., Hujer, K., Bonomo, R. A., Fernandez, L., Hancock, R. E. W., Adams, M. D., French, S. W., Buslon, V. S., & Spellberg, B. (2012). Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *mBio*, 3(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.00312-12>
- Liou, M. L., Soo, P. C., Ling, S. R., Kuo, H. Y., Tang, C. Y., & Chang, K. C. (2014). The sensor kinase BfmS mediates virulence in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 47(4). <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.12.004>
- Lopalco, P., Stahl, J., Annese, C., Averhoff, B., & Corcelli, A. (2017). Identification of unique cardiolipin and monolysocardiolipin species in *Acinetobacter baumannii*. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03214-w>
- Lowings, M., Ehlers, M. M., Dreyer, A. W., & Kock, M. M. (2015). High prevalence of oxacillinases in clinical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from the Tshwane region, South Africa - an update. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/S12879-015-1246-8/FIGURES/3>
- LPSN - List of prokaryotic names with standing in nomenclature. (2023). *Genus Acinetobacter*.
- Macheboeuf, P., Contreras-Martel, C., Job, V., Dideberg, O., & Dessen, A. (2006). Penicillin binding proteins: Key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. İçinde *FEMS Microbiology Reviews* (C. 30, Sayı 5). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00024.x>
- Malta, R. C. R., Ramos, G. L. de P. A., & Nascimento, J. dos S. (2020). From food to hospital: We need to talk about *Acinetobacter* spp. İçinde *GERMS* (C. 10, Sayı 3). <https://doi.org/10.18683/germs.2020.1207>

- Mari-Almirall, M., Cosgaya, C., Pons, M. J., Nemec, A., Ochoa, T. J., Ruiz, J., Roca, I., & Vila, J. (2019). Pathogenic *Acinetobacter* species including the novel *Acinetobacter* *dijkshoorniae* recovered from market meat in Peru. *International journal of food microbiology*, *305*. <https://doi.org/10.1016/J.IJFOODMICRO.2019.108248>
- Martí, S., Sánchez-Céspedes, J., Oliveira, E., Bellido, D., Giralt, E., & Vila, J. (2006). Proteomic analysis of a fraction enriched in cell envelope proteins of *Acinetobacter baumannii*. *PROTEOMICS*, *6*(S1), S82-S87. <https://doi.org/10.1002/PMIC.200500323>
- McConnell, M. J., Rumbo, C., Bou, G., & Pachón, J. (2011). Outer membrane vesicles as an acellular vaccine against *Acinetobacter baumannii*. *Vaccine*, *29*(34). <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.001>
- McKay, S. L., Vlachos, N., Daniels, J. B., Albrecht, V. S., Stevens, V. A., Rasheed, J. K., Johnson, J. K., Lutgring, J. D., Sjölund-Karlsson, M., & Halpin, A. L. (2022). Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the United States, 2013-2017. *Microbial Drug Resistance*, *28*(6), 645-653. https://doi.org/10.1089/MDR.2021.0352/SUPPL_FILE/SUPP_FIGS2.PDF
- McQueary, C. N., Kirkup, B. C., Si, Y., Barlow, M., Actis, L. A., Craft, D. W., & Zurawski, D. V. (2012). Extracellular stress and lipopolysaccharide modulate *Acinetobacter baumannii* surface-associated motility. *Journal of Microbiology*, *50*(3). <https://doi.org/10.1007/s12275-012-1555-1>
- Mendes, R. E., Bell, J. M., Turnidge, J. D., Castanheira, M., & Jones, R. N. (2009). Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *63*(1), 55-59. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKN434>
- Moffatt, J. H., Harper, M., & Boyce, J. D. (2019). Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Içinde Advances in Experimental Medicine and Biology* (C. 1145). https://doi.org/10.1007/978-3-030-16373-0_5
- Moffatt, J. H., Harper, M., Harrison, P., Hale, J. D. F., Vinogradov, E., Seemann, T., Henry, R., Crane, B., St. Michael, F., Cox, A. D., Adler, B., Nation, R. L., Li, J., & Boyce, J. D. (2010). Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *54*(12). <https://doi.org/10.1128/AAC.00834-10>

- Monnet, V., & Gardan, R. (2015). Quorum-sensing regulators in Gram-positive bacteria: “cherchez le peptide”. İçinde *Molecular Microbiology* (C. 97, Sayı 2). <https://doi.org/10.1111/mmi.13060>
- Mussi, M. A., Gaddy, J. A., Cabruja, M., Arivett, B. A., Viale, A. M., Rasia, R., & Actis, L. A. (2010). The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light. *Journal of Bacteriology*, *192*(24). <https://doi.org/10.1128/JB.00917-10>
- Nikaido, H. (2003). Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *67*(4), 593-656. <https://doi.org/10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003/ASSET/12B8FD7B-B188-4936-B430-29957140B368/ASSETS/GRAPHIC/MR0430026015.JPEG>
- Nitzan, Y., Pechatnikov, I., Bar-El, D., & Wexler, H. (1999). Isolation and Characterization of Heat-Modifiable Proteins From the Outer Membrane of *Porphyromonas Asaccharolytica* and *Acinetobacter Baumannii*. *Anaerobe*, *5*(1), 43-50. <https://doi.org/10.1006/ANAE.1998.0181>
- Niu, C., Clemmer, K. M., Bonomo, R. A., & Rather, P. N. (2008). Isolation and characterization of an autoinducer synthase from *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*, *190*(9). <https://doi.org/10.1128/JB.01929-07>
- Nurtop, E., Bayındır Bilman, F., Menekşe, S., Kurt Azap, O., Gönen, M., Ergonul, O., & Can, F. (2019). Promoters of Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections. *Microbial Drug Resistance*, *25*(7). <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0396>
- Papenfort, K., & Bassler, B. L. (2016). Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. İçinde *Nature Reviews Microbiology* (C. 14, Sayı 9). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
- 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/ASSET/4AE46DD1-50EB-4949-8839-C0D06E854483/ASSETS/GRAPHIC/ZCM0030822420002.JPEG>
- Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., & Bonomo, R. A. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *51*(10), 3471-3484. <https://doi.org/10.1128/AAC.01464->

06/ASSET/AF83C4EA-3FF5-4DB0-AF92-
6253BEABC64F/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0100768090001.JPEG

- Poirel, L., Corvec, S., Rapoport, M., Mugnier, P., Petroni, A., Pasteran, F., Faccone, D., Galas, M., Drugeon, H., Cattoir, V., & Nordmann, P. (2007). Identification of the novel narrow-spectrum β -lactamase SCO-1 in *Acinetobacter* spp. from Argentina. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(6). <https://doi.org/10.1128/AAC.01600-06>
- Poirel, L., Naas, T., & Nordmann, P. (2010). Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. İçinde *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (C. 54, Sayı 1). <https://doi.org/10.1128/AAC.01512-08>
- Poole, K. (2005a). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(1), 20-51. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKI171>
- Poole, K. (2005b). Outer Membranes and Efflux: The Path to Multidrug Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 3(2), 77-98. <https://doi.org/10.2174/1389201023378454>
- Prashanth, K., & Badrinath, S. (2005). *Epidemiological investigation of nosocomial Acinetobacter infections using arbitrarily primed PCR & pulse field gel electrophoresis*. <http://www.icmr.nic.in/ijmr/2005/november/1107.pdf>
- Rahmati, S., Yang, S., Davidson, A. L., & Zechiedrich, E. L. (2002). Control of the AcrAB multidrug efflux pump by quorum-sensing regulator SdiA. *Molecular Microbiology*, 43(3). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02773.x>
- Rao, R., Karthika, R., Singh, S., Shashikala, P., Kanungo, R., Jayachandran, S., & Prashanth, K. (2008). Correlation between biofilm production and multiple drug resistance in imipenem resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 26(4). <https://doi.org/10.4103/0255-0857.43566>
- Rasko, D. A., & Sperandio, V. (2010). Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. İçinde *Nature Reviews Drug Discovery* (C. 9, Sayı 2). <https://doi.org/10.1038/nrd3013>
- Rebelo, A. R., Bortolaia, V., Kjeldgaard, J. S., Pedersen, S. K., Leekitcharoenphon, P., Hansen, I. M., Guerra, B., Malorny, B., Borowiak, M., Hammerl, J. A., Battisti, A., Franco, A., Alba, P., Perrin-Guyomard, A., Granier, S. A., de Frutos, C., Escobar,

- Malhotra-Kumar, S., Villa, L., ... Hendriksen, R. S. (2018). Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. *Eurosurveillance*, *23*(6), 17-00672. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00672/CITE/REFWORKS>
- Richards, A. M., Abu Kwaik, Y., & Lamont, R. J. (2015). Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Molecular Oral Microbiology*, *30*(1). <https://doi.org/10.1111/omi.12072>
- Rossi, E., Longo, F., Barbagallo, M., Peano, C., Consolandi, C., Pietrelli, A., Jaillon, S., Garlanda, C., & Landini, P. (2016). Glucose availability enhances lipopolysaccharide production and immunogenicity in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiology*, *11*(3). <https://doi.org/10.2217/fmb.15.153>
- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., & Tiwari, V. (2018). Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. İçinde *Virulence* (C. 9, Sayı 1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>
- Ruiz, M., Marti, S., Fernandez-Cuenca, F., Pascual, A., & Vila, J. (2007). High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*, *13*(12), 1192-1198. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2007.01825.X>
- Rumbo, C., Tomás, M., Moreira, E. F., Soares, N. C., Carvajal, M., Santillana, E., Beceiro, A., Romero, A., & Bou, G. (2014). The *Acinetobacter baumannii* Omp33-36 porin is a virulence factor that induces apoptosis and modulates autophagy in human cells. *Infection and Immunity*, *82*(11), 4666-4680. <https://doi.org/10.1128/IAI.02034-14/ASSET/182582D6-2801-488A-8A6A-3A83C48E9F36/ASSETS/GRAPHIC/ZII9990909330009.JPEG>
- Russo, T. A., Luke, N. R., Beanan, J. M., Olson, R., Sauberan, S. L., MacDonald, U., Schultz, L. W., Umland, T. C., & Campagnari, A. A. (2010). The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. *Infection and Immunity*, *78*(9), 3993-4000. <https://doi.org/10.1128/IAI.00366-10/ASSET/429FD61D-72BF-42E9-9EAA-C87613800072/ASSETS/GRAPHIC/ZII9990987780007.JPEG>
- Russo, T. A., MacDonald, U., Beanan, J. M., Olson, R., MacDonald, I. J., Sauberan, S. L., Luke, N. R., Schultz, L. W., & Umland, T. C. (2009). Penicillin-binding protein 7/8

- contributes to the survival of *Acinetobacter baumannii* in vitro and in vivo. *Journal of Infectious Diseases*, 199(4). <https://doi.org/10.1086/596317>
- Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. İçinde *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* (C. 2, Sayı 11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>
- Sato, Y., Unno, Y., Kawakami, S., Ubagai, T., & Ono, Y. (2017). Virulence characteristics of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates vary with the expression levels of omps. *Journal of Medical Microbiology*, 66(2). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000394>
- Sauvage, E., Kerff, F., Terrak, M., Ayala, J. A., & Charlier, P. (2008). The penicillin-binding proteins: Structure and role in peptidoglycan biosynthesis. İçinde *FEMS Microbiology Reviews* (C. 32, Sayı 2). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00105.x>
- Seifert, H., Baginski, R., Schulze, A., & Pulverer, G. (1993). The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralblatt für Bakteriologie : International Journal of Medical Microbiology*, 279(4), 544-552. [https://doi.org/10.1016/S0934-8840\(11\)80427-5](https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80427-5)
- Seleem, N. M., Abd El Latif, H. K., Shaldam, M. A., & El-Ganiny, A. (2020). Drugs with new lease of life as quorum sensing inhibitors: for combating MDR *Acinetobacter baumannii* infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 39(9), 1687. <https://doi.org/10.1007/S10096-020-03882-Z>
- Sheck, E., Romanov, A., Shapovalova, V., Shaidullina, E., Martinovich, A., Ivanchik, N., Mikotina, A., Skleenova, E., Oloviannikov, V., Azizov, I., Vityazeva, V., Lavrinenko, A., Kozlov, R., & Edelstein, M. (2023). *Acinetobacter Non-baumannii* Species: Occurrence in Infections in Hospitalized Patients, Identification, and Antibiotic Resistance. *Antibiotics*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081301>
- Shin, B., & Park, W. (2017). Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. İçinde *Journal of Microbiology* (C. 55, Sayı 11). <https://doi.org/10.1007/s12275-017-7288-4>
- Singkham-In, U., & Chatsuwan, T. (2018). Mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* isolates from Thailand. *Journal of medical microbiology*, 67(12), 1667-1672. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.000845>

- Skariyachan, S., Taskeen, N., Ganta, M., & Venkata Krishna, B. (2019). Recent perspectives on the virulent factors and treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(3), 315-333. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1600472>
- Smani, Y., Fabrega, A., Roca, I., Sánchez-Encinales, V., Vila, J., & Pachón, J. (2014). Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(3), 1806-1808. <https://doi.org/10.1128/AAC.02101-13/ASSET/89F10F67-AF49-4C97-974C-1C643E57FA94/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0031426800001.JPEG>
- Smith, M. G., Gianoulis, T. A., Pukatzki, S., Mekalanos, J. J., Ornston, L. N., Gerstein, M., & Snyder, M. (2007). New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes and Development*, 21(5). <https://doi.org/10.1101/gad.1510307>
- Stahl, J., Bergmann, H., Göttig, S., Ebersberger, I., & Averhoff, B. (2015). *Acinetobacter baumannii* virulence is mediated by the concerted action of three phospholipases D. *PLoS ONE*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138360>
- Stewart, P. S., & Franklin, M. J. (2008). Physiological heterogeneity in biofilms. İçinde *Nature Reviews Microbiology* (C. 6, Sayı 3). <https://doi.org/10.1038/nrmicro1838>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... Zorzet, A. (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)
- Tang, J., Chen, Y., Wang, X., Ding, Y., Sun, X., & Ni, Z. (2020). Contribution of the abai/abar quorum sensing system to resistance and virulence of *acinetobacter baumannii* clinical strains. *Infection and Drug Resistance*, 13. <https://doi.org/10.2147/IDR.S276970>
- Tauschek, M., Gorrell, R. J., Strugnell, R. A., & Robins-Browne, R. M. (2002). Identification of a protein secretory pathway for the secretion of heat-labile enterotoxin by an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences of the United States of America, 99(10).
<https://doi.org/10.1073/pnas.092152899>

- Tolba, S. T. M., El-Shatoury, E. H., & Abo-Elnasr, N. M. (2019). Prevalence of carbapenem resistant acinetobacter baumannii (CRAB) in some egyptian hospitals: Evaluation of the use of blaOXA-51-like gene as species specific marker for CRAB. *Egyptian Journal of Botany*, 59(3). <https://doi.org/10.21608/ejbo.2019.10095.1297>
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H. A., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. İçinde *Journal of Molecular Biology* (C. 431, Sayı 18). <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
- Toyofuku, M., Inaba, T., Kiyokawa, T., Obana, N., Yawata, Y., & Nomura, N. (2016). Environmental factors that shape biofilm formation. İçinde *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* (C. 80, Sayı 1). <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1058701>
- Vahaboglu, H., Budak, F., Kasap, M., Gacar, G., Torol, S., Karadenizli, A., Kolayli, F., & Eroglu, C. (2006). High prevalence of OXA-51-type class D β -lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of Acinetobacter spp.: Co-existence with OXA-58 in multiple centres. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(3). <https://doi.org/10.1093/jac/dkl273>
- Van Bambeke, F., Balzi, E., & Tulkens, P. M. (2000). Antibiotic efflux pumps. *Biochemical Pharmacology*, 60(4), 457-470. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00291-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00291-4)
- Vila, J., Martí, S., & Sánchez-Céspedes, J. (2007). Porins, efflux pumps and multidrug resistance in Acinetobacter baumannii. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6), 1210-1215. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKL509>
- Vollmer, W., Joris, B., Charlier, P., & Foster, S. (2008). Bacterial peptidoglycan (murein) hydrolases. İçinde *FEMS Microbiology Reviews* (C. 32, Sayı 2). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00099.x>
- Warburton, P. J., Amodeo, N., & Roberts, A. P. (2016). Mosaic tetracycline resistance genes encoding ribosomal protection proteins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(12). <https://doi.org/10.1093/jac/dkw304>

- Wareham, D. W., & Gordon, N. C. (2011). Modifications to CHROMagar Acinetobacter for improved selective growth of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii. *Journal of Clinical Pathology*, 64(2), 164-167. <https://doi.org/10.1136/JCP.2010.083469>
- Weber, B. S., Harding, C. M., & Feldman, M. F. (2016). Pathogenic Acinetobacter: From the cell surface to infinity and beyond. *Journal of Bacteriology*, 198(6). <https://doi.org/10.1128/JB.00906-15>
- Weber, B. S., Kinsella, R. L., Harding, C. M., & Feldman, M. F. (2017). The Secrets of Acinetobacter Secretion. İçinde *Trends in Microbiology* (C. 25, Sayı 7). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.005>
- Weber, B. S., Miyata, S. T., Iwashkiw, J. A., Mortensen, B. L., Skaar, E. P., Pukatzki, S., & Feldman, M. F. (2013). Genomic and Functional Analysis of the Type VI Secretion System in Acinetobacter. *PLoS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055142>
- Winn WJ. (2006). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* (6. bs).
- Wisplinghoff, H., Paulus, T., Lugenheim, M., Stefanik, D., Higgins, P. G., Edmond, M. B., Wenzel, R. P., & Seifert, H. (2012). Nosocomial bloodstream infections due to Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii and Acinetobacter nosocomialis in the United States. *Journal of Infection*, 64(3), 282-290. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2011.12.008>
- Wong, M. H. yin, Chan, B. K. wai, Chan, E. W. chi, & Chen, S. (2019). Over-Expression of ISAbal-Linked Intrinsic and Exogenously Acquired OXA Type Carbapenem-Hydrolyzing-Class D-β-Lactamase-Encoding Genes Is Key Mechanism Underlying Carbapenem Resistance in Acinetobacter baumannii. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02809>
- Woodford, N., Ellington, M. J., Coelho, J. M., Turton, J. F., Ward, M. E., Brown, S., Amyes, S. G. B., & Livermore, D. M. (2006). Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in Acinetobacter spp. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 27(4). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.004>
- Yang, Y. S., Lee, Y. T., Tsai, W. C., Kuo, S. C., Sun, J. R., Yang, C. H., Chen, T. L., Lin, J. C., Fung, C. P., & Chang, F. Y. (2013). Comparison between bacteremia caused by

- carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*. *BMC Infectious Diseases*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-311>
- Zapun, A., Contreras-Martel, C., & Vernet, T. (2008). Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. İçinde *FEMS Microbiology Reviews* (C. 32, Sayı 2). <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x>
- Zeina A Kanafani, & Souha S Kanj. (t.y.). *Acinetobacter infection: Treatment and prevention - UpToDate*. Geliş tarihi 23 Ocak 2024, gönderen <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>
- Zhao, J., Jiang, H., Cheng, W., Wu, J., Zhao, J., Wang, J., & Dong, L. (2015). The role of quorum sensing system in antimicrobial induced ampC expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Journal of Basic Microbiology*, 55(5). <https://doi.org/10.1002/jobm.201300987>
- Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. İçinde *Microorganisms* (C. 8, Sayı 3). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030425>
- Zhong, X., Wu, X., Schweppe, D. K., Chavez, J. D., Mathay, M., Eng, J. K., Keller, A., & Bruce, J. E. (2020). In Vivo Cross-Linking MS Reveals Conservation in OmpA Linkage to Different Classes of β -Lactamase Enzymes. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 31(2). <https://doi.org/10.1021/jasms.9b00021>
- Zimble, D. L., Park, T. M., Arivett, B. A., Penwell, W. F., Greer, S. M., Woodruff, T. M., Tierney, D. L., & Actis, L. A. (2012). Stress response and virulence functions of the *Acinetobacter baumannii* NfuA Fe-S scaffold protein. *Journal of Bacteriology*, 194(11). <https://doi.org/10.1128/JB.00213-12>