



T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK
DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BAZI BİTKİ ÖZÜTLERİNİN
İZOLATLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sedanur CİNEMRE

**KASIM 2019
GÜMÜŞHANE**

**T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK
DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BAZI BİTKİ ÖZÜTLERİNİN
İZOLATLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sedanur CİNEMRE

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

“Biyoteknoloji Anabilim Dalı”

Yüksek Lisans Programında Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 20.11.2019

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 12.12.2019

KASIM 2019



KABUL ve ONAY



Dr. Öğr. Üyesi Azer ÖZAD DÜZGÜN danışmanlığında **Sedanur CİNEMRE** tarafından hazırlanan **“ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BAZI BİTKİ ÖZÜTLERİNİN İZOLATLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ”** isimli bu çalışma jürimiz tarafından Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak Oy Birliği /~~Oy Çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARAL

Üye (Danışman) : Dr. Öğr. Üyesi Azer ÖZAD DÜZGÜN

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Zeynep AKAR

ONAY

Bu tez **08/01/2020** tarihinde Enstitü Yönetim Kurulunca kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ferkan SİPAHİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANNAMESİ

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlamış olduğum "Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnç Genlerinin Araştırılması ve Bazı Bitki Özütlerinin İzolatlar Üzerine Etkisinin Belirlenmesi" isimli tez çalışmasında; bütün bilgi ve belgeleri genel akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı bütün bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğumu, başka kaynaklardan yararlandığım bilgileri metin ve kaynaklarda eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksi durumda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 20/11/2019.

Sedanur CİNEMRE



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇOKLU İLAÇ DİRENÇLİ *Acinetobacter baumannii* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENÇ GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BAZI BİTKİ ÖZÜTLERİNİN İZOLATLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Sedanur CİNEMRE

Gümüşhane Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Azer ÖZAD DÜZGÜN

2019, 62 sayfa

Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanımı direncin artmasına, patojenik bakteriler arasında yayılmasına sebep olmuştur ve önemli bir problem haline gelmiştir. Bu patojenlerden olan çoklu-ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii*'den kaynaklı enfeksiyonlar birçok ülkede tespit edilmiştir. Antibiyotik direnci bulunan izolatlarda dirence sebep olan moleküler mekanizmaların bulunmasına ve antibakteriyel ajan olabilecek sekonder metabolitleri bulunduran bitkilerin araştırılmasına yönelik çalışmalar literatürde bulunmaktadır.

Bu çalışmada, çoklu-ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında β -laktamaz direnç genleri ile sınıf 1 integronların varlığının araştırılmasının yanında *Morus alba* (Dut), *Zingiber officinale* (Zencefil), *Vaccinium myrtillus* (Yaban mersini-Ligarba), *Rosa canina*

(Kuşburnu), *Hypericum perforatum* (Kantaron), *Lycium barbarum* (Goji bery), *Aquilaria agallocha* (Udu Hindi), *Nigella sativa* (Çörek otu), *Echinacea purpurea* (Ekinezya) özütlerinin bu izolatlarla karşı minimum inhibisyon konsantrasyonlarının bulunması amaçlanmıştır.

Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım servisinde tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden 41 *A. baumannii* izolatı izole edilmiştir. *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{GES}*, *bla_{CTXM-1}*, *bla_{CTXM-2}*, *bla_{OXA-58}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-51}* ve sınıf 1 integrona ait primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonları gerçekleştirildi. Bitki özütlerinin hazırlanması için çözücü olarak metanol kullanıldı. Çoklu ilaç dirençli izolatlar arasından direnç profillerine göre 6 farklı izolat (AB38, AB43, AB45, AB46, AB59, AB69) seçildi. Bitki özütlerinin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. 96 kuyucuklu plakalar üzerinde deneyler 3 tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi.

PZR sonuçlarına göre *bla_{OXA-51}* geni araştırılan izolatların hepsinde tespit edildi. İzolatların 38'inde *bla_{OXA-23}* geninin varlığı görüldü. *bla_{CTXM-1}* 36 izolatta, *bla_{CTXM-2}* 18 izolatta ve *bla_{GES}* 1 izolatta tespit edildi. *bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{IMP}* ve *bla_{OXA-58}* genleri hiçbir izolatta belirlenemedi. Sınıf 1 integronların varlığı ise 34 izolatta görüldü.

Bitki metanol özütlerinin antibakteriyel etkileri değerlendirildi ve tüm izolatlarla karşı çörek otu özütünün MİK değeri 20 mg/ml olarak belirlendi. Goji bery özütü, AB38, AB43, AB46, AB59 izolatlarına karşı 35 mg/ml'lik MİK değerine sahip olduğu görüldü. Ayrıca, bu özütün MİK değerleri AB45 ve AB69'a karşı 17.5 mg/ml olarak bulundu. Kantaron özütünün MİK değeri, AB38, AB43, AB45 izolatlarına karşı 10 mg/ml olarak tespit edildi. Zencefil özütünün MİK değerleri AB38 ve AB45 izolatlarına karşı 30 mg/ml, AB46 ve AB59 izolatlarına karşı ise 15 mg/ml olarak belirlendi. Udu hindi ve yaban mersini özütlerinin test edilen konsantrasyonlarında kullanılan izolatlarla karşı antibakteriyel etkisi tespit edilemedi.

A. baumannii'de β -laktamaz kodlayan genlerin ve sınıf 1 integronların varlığının belirlenmesi, direnç genlerinin ve integronların antibiyotik direncinden sorumlu olmaya devam ettiklerini göstermektedir. Çalışmada kullanılan bitkilerin metanol özütlerinin *A. baumannii* izolatlarına karşı antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi, bitki özütlerinin antibiyotik direnci ile mücadeledeki önemini açıklamaktadır.

Anahtar kelimeler: *A. baumannii*, Antibiyotik direnç, MİK, Özüt, Sınıf 1 İntegron

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN MULTIPLE DRUG RESISTANT *Acinetobacter baumannii* STRAINS AND DETERMINATION OF THE EFFECT OF SOME PLANT EXTRACTS ON ISOLATES

Sedanur CİNEMRE

Gümüşhane University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology

Supervisor: Asst. Prof. Azer ÖZAD DÜZGÜN

2019, 62 pages

The widespread use of antibiotics has increased resistance and spread among pathogenic bacteria and has become an important problem today. Infections caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, one of these pathogens, have been identified in many countries. There are studies in the literature on the presence of molecular mechanisms that cause resistance in isolates with antibiotic resistance and to investigate plants containing secondary metabolites that may be antibacterial agents.

In this study, we investigated the presence of β -lactamase resistance genes and class 1 integrons in multi-drug resistant *A. baumannii* isolates; and also to find the minimum inhibition concentrations of *Morus alba* (Mulberry), *Zingiber officinale* (Ginger), *Vaccinium myrtillus* (Blueberry-Ligarba), *Rosa canina* (Rosehip), *Hypericum perforatum*

(Centaury), *Lycium barbarum* (Goji berry), *Aquilaria agallocha* (Udu Hindi), *Nigella sativa* (Nigella), *Echinacea purpurea* (Echinacea) extracts against these isolates.

41 *A. baumannii* isolates were isolated from various clinical samples of patients treated in the intensive care unit of Rize Training and Research Hospital. PZRs were performed using primers of *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{GES}, *bla*_{CTXM-1}, *bla*_{CTXM-2}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-51} and Class 1 integron. Methanol was used as solvent for the preparation of plant extracts. Six different isolates (AB38, AB43, AB45, AB46, AB59, AB69) were selected from multiple drug resistant isolates according to their resistance profiles. MIC values of the plant extracts were determined by liquid microdilution method. Experiments on 96-well plates were performed in 3 replicates.

According to PCR results, *bla*_{OXA-51} gene was detected in all isolates. The presence of *bla*_{OXA-23} gene was found in 38 of the isolates. *bla*_{CTXM-1} was detected in 36 isolates, *bla*_{CTXM-2} was detected in 18 isolates and *bla*_{GES} 1 was detected in isolates. The *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP} and *bla*_{OXA-58} genes were not detected in any isolates. The presence of class 1 integrons was observed in 34 isolates.

The antibacterial effects of the plant methanol extracts were evaluated and the MIC of the nigella extract was determined to be 20 mg/ml against all isolates. Goji berry extract showed 35 mg / ml MICs against AB38, AB43, AB46, AB59 isolates. In addition, the MIC of this extract was found to be 17.5 mg/ml against AB45 and AB69. The MIC of centaury extract was determined to be 10 mg/ml against AB38, AB43, AB45 isolates. MIC values of ginger extract were 30 mg/ml against AB38 and AB45 isolates and 15 mg/ml for AB46 and AB59 isolates. The antibacterial effect of udu hindi and blueberry extracts against tested isolates was not determined.

The presence of β -lactamase encoding genes and class 1 integrons in *A. baumannii* shows that resistance genes and integrons remain responsible for antibiotic resistance. The determination of the antibacterial effects of methanol extracts of preferred plants against *A. baumannii* isolates explains the importance of the need to investigate the antibacterial activities of plants in the fight against antibiotic resistance.

Keywords: *A. baumannii*, Antibiotic resistance, MIC, Extract, Class 1 Integron

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen, yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren çok değerli sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Azer ÖZAD DÜZGÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bitki materyallerini belirleyen ve ekstrakte edilmesinde desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Zeynep AKAR'a, klinik örneklerin elde edilmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Ayşegül ÇOPUR ÇİÇEK'e, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül SARAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarımda bana her zaman destek olan, zor ve bir o kadar da güzel günleri birlikte paylaştığım değerli laboratuvar arkadaşım Funda OKUMUŞ'a her zaman yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugüne gelebilmem için çok emek gösteren ve çok uğraşan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım babam Fehmi Cihan CİNEMRE'ye ve canım annem Sema CİNEMRE'ye sevgi ve saygılarımı sunarım. Bana her konuda destek veren, her zaman el ele olduğum ve dilerim tüm hayatım boyunca hep el ele olacağım canım kardeşlerim Tarık CİNEMRE, Ömer Faruk CİNEMRE ve Ahmet Efe CİNEMRE'ye sevgilerimi sunarım. Yanımda olduklarını her zaman en güzel şekilde hissettiren yüzümü güldüren tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Sedanur CİNEMRE
Gümüşhane, 2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. <i>Acinetobacter baumannii</i> Tarihçesi.....	1
1.3. Türlerin Tanımlanması	3
1.3.1. Fenotipik Yöntemler.....	4
1.3.2. Genotipik Yöntemler.....	4
1.3.2.1. DNA Fragman Kaynağına Dayalı Belirleme Teknikleri.....	4
1.3.2.2. DNA Sekans Kaynağına Dayalı Belirleme Teknikleri.....	5
1.3.2.3. Mass Spektrometri Kaynağına Dayalı Teknikler	5
1.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'de Hücre Duvarı Organizasyonu	5
1.5. Epidemiyoloji	7
1.6. Patogenez ve Virülans Faktörler	8
1.7. Hücre Yüzey Özellikleri.....	8
1.8. <i>Acinetobacter</i> Enfeksiyonları	9
1.8.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları	10
1.8.2. Bakteriyemi	10
1.8.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlar	11
1.8.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları	11
1.8.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları	11
1.8.6. Diğer Enfeksiyonlar	11
1.9. Antibiyotik Direnci.....	12
1.9.1. Doğal (İntrinsik) Direnç	12

1.9.2.	Kazanılmış Direnç	12
1.9.3.	Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç	13
1.10.	β -laktam Antibiyotikler	13
1.10.1.	Penisilinler	14
1.10.2.	Sefalosporinler	14
1.10.3.	Karbapenemler	15
1.10.4.	Monobaktamlar	16
1.11.	β -laktamazlar	16
1.11.1	Ambler Sınıf A β -laktamazlar	17
1.11.2.	Ambler Sınıf B β -laktamazlar	18
1.11.3.	Ambler Sınıf C β -laktamazlar	19
1.11.4.	Ambler Sınıf D β -laktamazlar	19
1.12.	Aminoglikozid Direnci	20
1.13.	Kinolon Direnci	20
1.14.	Tetrasiklin Direnci	21
1.15.	Peptid Yapılı Antibiyotiklere Direnç	21
1.16.	Trimetoprim Sülfametoksazol Direnci	21
1.17.	Kloramfenikol Direnci	22
1.18.	İntegronlar ve Gen Kasetleri	22
1.19.	Bitki Ekstrelerinin Antibakteriyel Etkinliklerinin Önemi	23
1.19.1.	<i>Morus alba</i> (Dut)	23
1.19.2.	<i>Zingiber officinale</i> (Zencefil)	24
1.19.3.	<i>Vaccinium myrtillus</i> (Yaban mersini-Ligarba)	25
1.19.4.	<i>Rosa canina</i> (Kuşburnu)	25
1.19.5.	<i>Hypericum perforatum</i> (Kantaron)	26
1.19.6.	<i>Lycium barbarum</i> (Goji bery)	27
1.19.7.	<i>Aquilaria agallocha</i> (Udu hindi)	28
1.19.8.	<i>Nigella sativa</i> (Çörek otu)	28
1.19.9.	<i>Echinacea purpurea</i> (Ekinezya)	29
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR	31
2.1.	Materyal	31
2.1.1.	Çalışmada Kullanılan Alet ve Ekipmanlar	31
2.1.2.	Kimyasallar, Enzimler, Kitler ve Vektörler	32

2.1.3.	Çözeltiler, Tampon Solüsyonlar ve Besiyerlerinin Hazırlanması	32
2.2.	Yöntem	33
2.2.1.	<i>A. baumannii</i> İzolatlarının Temini ve Antibiyotik Duyarlılığının Tanımlanması.	33
2.2.2.	<i>A. baumannii</i> İzolatlarının Stoklanması ve DNA İzolasyonu	34
2.2.3.	β -laktamaz Direnç Genlerinin ve Sınıf 1 İntegronların PZR Yöntemiyle Varlığının Araştırılması.....	34
2.2.4.	Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi	36
2.2.5.	Kompetent Hücrelerin Hazırlanması.....	36
2.2.6.	PZR İşlemi Sonrası Pozitif Örneklerin pGEM-T Easy Vektörüne Klonlanması	36
2.2.7.	Plazmid İzolasyonu	37
2.2.8.	Sekans Sonuçlarının Değerlendirilmesi	37
2.2.9.	Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Temin Edilmesi	37
2.2.10.	Çalışmada Kullanılan Bitkiler ve Özellikleri	37
2.2.11.	Bitki Özütlerinin MİK Değerlerinin Araştırıldığı <i>A. baumannii</i> İzolatları	38
2.2.12.	Bitki Özütlerinin Hazırlanması	38
2.2.13.	Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Bitki Özütlerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonlarının Belirlenmesi	39
3.	BULGULAR	44
3.1.	İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları	44
3.2.	<i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları.....	44
3.3.	β -Laktamaz Genlerinin PZR ile Belirlenmesi	41
3.3.1.	Sınıf 1 İntegronların PZR ile Belirlenmesi.....	41
3.3.2.	<i>bla</i> _{OXA-23} Geninin PZR ile Belirlenmesi	42
3.4.	<i>bla</i> _{OXA-23} Geninin pGEM-T Easy Vektörüne Klonlanması	42
3.5.	Transformasyon Sonrası Plazmid İzolasyonu	43
3.6.	Tespit Edilen β -Laktamaz Direnç Genlerinden <i>bla</i> _{OXA-23} Geninin Baz Dizin Analizi	43
3.7.	Bazı Bitki Özütlerinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Çok İlaça Dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i> İzolatları Üzerine Etkilerinin Araştırılması	44
4.	TARTIŞMA.....	46
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	50
6.	KAYNAKLAR.....	51
	ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. 1. Hücre yüzey organizasyonu ve bu bölgede ki bazı proteinler.....	6
Şekil 1. 2. <i>Morus alba</i> (Dut).....	24
Şekil 1. 3. <i>Zingiber officinale</i> (Zencefil)	24
Şekil 1. 4. <i>Vaccinium myrtillus</i> (Yaban mersini-Ligarba).....	25
Şekil 1. 5. <i>Rosa canina</i> (Kuşburnu).....	26
Şekil 1. 6. <i>Hypericum perforatum</i> (Kantaron).....	27
Şekil 1. 7. <i>Lycium barbarum</i> (Goji bery)	27
Şekil 1. 8. <i>Aquilaria agallocha</i> (Udu hindi).....	28
Şekil 1. 9. <i>Nigella sativa</i> (Çörek otu)	29
Şekil 1. 10. <i>Echinacea purpurea</i> (Ekinezya).....	30
Şekil 3. 1. Sınıf 1 integronların pozitif örneklerinin jel görüntüleri.....	41
Şekil 3. 2. β -laktamaz direnç genlerinden <i>bla</i> _{OXA-23} 'ün DNA markır ile jeldeki görüntüsü	42
Şekil 3. 3. Transformasyon sonrası petride mavi-beyaz koloni oluşumu.....	42
Şekil 3. 4. Plazmid DNA izolasyonu sonrası jel görüntüsü	43
Şekil 3. 5. <i>bla</i> _{OXA-23} geninin nükleotid sırası	43

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1. <i>Acinetobacter</i> Bakterilerinin Genomik Tipleri ve Tür Adları.....	2
Tablo 1. 2. Kazanılmış Direnç Mekanizmaları.....	13
Tablo 2. 1. Deneyler Kullanılan Çözelti ve Tamponlar.....	33
Tablo 2. 2. β -laktamaz direnç genlerini belirlemek için kullanılan primerler, büyüklükleri, bağlanma sıcaklıkları.....	35
Tablo 2. 3. Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Familyaları	37
Tablo 3. 1. İzolatların Antibiyotik Direnç Oranları.....	44
Tablo 3. 2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntem ile Belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları	45

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAC	: Aminoglikozid asetiltransferaz
ADC	: <i>Acinetobacter</i> türevi sefalosporinaz
AFLP	: Güçlendirilmiş Fragment Uzunluğu Polimorfizmi
AmpC	: Ampisilin sınıf C
APH	: Aminoglikozid fosfotransferaz
ARDRA	: Amplifiye Ribozomal DNA Sınırlama Analizi
Bp	: Baz çifti
Bla	: Beta laktamaz (β -laktamaz)
°C	: Derece
CaCl	: Kalsiyum klörür
CAZ	: Seftazidim
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
COL	: Kolistin
CTX-M	: Sefotaksim hidroliz eden β -laktam
DK	: Dış katman
DM	: Dış membran
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Dntp	: Deoksinükleozit trifosfat
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EMB	: Eosin Metilen mavisi
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi
GES	: Guiana Geniş spektrum
GIM	: Alman imipenemaz
GN	: Gentamisin
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz
GyrA	: DNA giraz alt birim A
I	: Orta duyarlı (intermediate)
İK	: İç katman
İM	: İç membran
IMP	: İmipenem
IPTG	: İzopropiltiyo-beta-D-tiogalaktopiranosid
KCl	: Potasyum klorür
KDa	: Kilo dalton
LEV	: Levofloksasin
LB	: Luria Bertani
LPS	: Lipopolisakkarit
M	: Molar
MBL	: Metallo β -laktamaz

MEM	: Meropenem
MgCl ₂	: Magnezyum Klorür
MIK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
ml	: Mililitre
mM	: Milimolar
MSS	: Merkezi sinir sistemi
N	: İzolat sayısı
NaCl	: Sodyum klorür
NDM	: New Delhi Metallo β -laktamaz
NET	: Netilmisin
OMP	: Dış zar proteini
OXA	: Oksilinaz grup β -laktamaz
P	: Porin
PBP	: Penisilin bağlayan protein
PER	: <i>Pseudomonas</i> genişlemiş direnç
PIP	: Piperasilin
PSE	: <i>Pseudomonas</i> özgü enzim
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
R	: Dirençli
RNA	: Ribonükleik asit
RpoB	: RNA polimeraz beta-alt ünite
S	: Duyarlı
SHV	: Sülfhidril tip β -laktamaz
SIM	: Seoul imipenemaz
Sul	: Sulfonamidlere direnç sağlayan gen
SXT	: Trimetoprim-Sulfametoksazol
TAE	: Tris-asetik asit-etilendiamintetraasetik asit
Taq	: <i>Thermus aquaticus</i>
TEM	: Temoniera β -laktamaz
TET	: Tetrasiklin
TIG	: Tigesiklin
TZP	: Piperasilin-tazobaktam
Tm	: Erime sıcaklığı
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
VEB	: Vietnam genişlemiş spektrumlu β -laktamaz
VIM	: Verona integron kökenli metallo β -laktamaz
X-Gal	: 5-Bromo-4-kloro-3-indol-b-D-galaktozid
μ L	: Mikrolitre
μ M	: Mikromolar

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Gram negatif bir coccobacillus olan *A. baumannii*, zatürre, idrar yolu, kan dolaşımı, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi fırsatçı enfeksiyonlardan sorumlu dünya çapında bir hastane patojenidir (Coyne vd., 2011). Özellikle son 15 yıldaki klinik önemi sayesinde, mevcut antibiyotik dönemini sıkıntıya uğratan organizmalar konumuna gelmiştir (Peleg vd., 2008).

Önemli hastane enfeksiyonu salgınlarına sebebiyet vermeleri ve iyileştirme aşamalarında birden fazla antibiyotiğe karşı çok az bir zamanda direnç oluşturmaları sebebiyle, bu etkenlerle meydana gelen enfeksiyonların tedavi edilmesinde farklı antibiyotik kombinasyonlarının denenmesi akıllara gelmiştir (Gazi vd., 2007).

Son yıllarda mikroorganizmalarda gelişen çoklu ilaç direnci bilim insanlarını, çeşitli bitkilerin mikroorganizmalara karşı antibakteriyel etkilerini araştırmaya ve enfeksiyonların tedavisinde doğal ve bitkisel alternatif yolların bulunmasına yöneltmiştir (Türkoğlu vd., 2007).

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarında β -laktamaz direnç genleri ile sınıf 1 integronların varlığının araştırılması ve bunun yanında bazı bitki özütlerinin *A. baumannii* izolatları üzerindeki minimum inhibisyon konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlandı.

1.2. *Acinetobacter baumannii* Tarihçesi

Acinetobacter ismi ile tanınan cins, son 30 senede önemli bir taksonomik modifikasyon geçirmiştir. En mühim temsilcisi olarak bilinen *A. baumannii*, dünya üzerindeki yayılımı nedeniyle sağlık kuruluşları tarafından problemli mikroorganizmalar şeklinde belirlenmiştir. Özellikle son 15 yılda klinik de ki önemi sayesinde mevcut olan antibiyotik dönemini tehdit eden organizmalardan biri haline dönüşmüştür (Peleg vd., 2008).

Acinetobacter'ler 1800'lü senelerin bitiminde, morfolojik yapılarına ilk defa önemle değinen iki bilim insanının isimlerine ithaf edilerek 'Morax-Axenfeld basilleri' şeklinde adlandırılmışlardı (Dal vd., 2012).

Acinetobacter grubu bakterilere verilen diğer isimler ise; *Achromobacter anitratus*, *Mimapolymorpha*, *Achromobacter mukozusu*, *Moraxella lwoffii*, *Cytophaga*, *Diplococcus mucosus*, *Bacterium anitratum*, *Herelleavaginicola*, *Alcaligenes haemolysans*, *Lingelsheimia*, *M. calcoaceticus* ve *Neisseria winogradskyi*'dir (Almasaudi, 2018). 1954'te Brisou ve Prévot, Yunanca hareketsiz anlamındaki 'Akinetos' kelimesinden yola çıkarak bu bakterileri '*Acinetobacter*' olarak isimlendirmişlerdir (Dal vd., 2012). 1968 yılında Baumann vd. '*Acinetobacter*' lerin biyokimyasal ve morfolojik özelliklerini detaylı şekilde açıklığa kavuşturmuşlardır. Devamında 1971'de bu patojenler Moraxellaceae ailesi içerisinde *Acinetobacter* cinsi şeklinde sınıflandırmaya katılmışlardır (Baumann vd., 1968).

Deoksiribonükleik asit hibridizasyonu (S1 nükleaz yöntemi) kullanılarak 1986 tarihinde incelenen 85 *Acinetobacter* suşu arasından, 74 suş içeren 12 hibridizasyon grubu tanımlanmıştır (Bouvet ve Grimont, 1986).

Devam eden senelerde bu türlere yeni türler eklenmiştir. Doğrulanmış 17 isim dahil olmak üzere 32 genomik tür tanımlanmıştır. İnsan örneklerinden 10 tür izole edilmiştir (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. johnsonii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. lwoffii*, *A. parvus*, *A. radioresistens*, *A. ursingii* ve *A. schindleri*) ve açıklanan 7 tür aktif çamur tesislerinden izole edilmiştir (*A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. gernerii*, *A. grimontii*, *A. tandoii*, *A. tjernbergiae* ve *A. townieri*) (Dortet vd., 2006). Tablo 1.1 de isimleri verilen türlerin genomik tür gruplandırmaları sıralanmıştır.

Tablo 1. 1. *Acinetobacter* Bakterilerinin Genomik Tipleri ve Tür Adları (Dal vd., 2012)

İsimlendirilen Türler		İsimlendirilmeyen Türler	
Tür Adı	Genomik Türü	Tür Adı	Genomik Türü
<i>A. baumannii</i>	2	-	3
<i>A. baylyi</i>	-		6
<i>A. bouvetii</i>	-		10
<i>A. calcoaceticus</i>	1	-	11
<i>A. gernerii</i>	-	-	13TU ¹

Tablo 1.1. (Devamı)

<i>A. grimontii</i>	-	-	14BJ ² , 14TU ¹
<i>A. haemolyticus</i>	4	-	14BJ ²
<i>A. jonhsonii</i>	7	-	15BJ ²
<i>A. junii</i>	5		15TU ¹
<i>A. lwoffii</i>	8/9		16
<i>A. parvus</i>	-	-	17
<i>A. radioresistens</i>	12	-	1-3 arasındaki tür
<i>A. schindleri</i>	-	-	13TU ¹ benzeri
<i>A. tandoii</i>	-	-	
<i>A. tjernbergia</i>	-	-	
<i>A. towneri</i>	-		
<i>A. ursingii</i>	-	-	
<i>A. venetianus</i>	-	-	

TU¹: Tjenberg ve Ursing tarafından belirlenen genomik türler.

BJ²: Bouvet ve Jeanjean tarafından belirlenen genomik türler.

Örn: *A. haemolyticus*, genomik tür 4 olarak da isimlendirilir.

1.3. Türlerin Tanımlanması

Acinetobacter'ler, gram-negatif, katalaz-pozitif, oksidaz-negatif, motil olmayan ve ferment edici olmayan kokobasiller olarak, cins seviyesine göre varsayımsal olarak tanımlanabilir. İnsan kaynaklı *Acinetobacter* türleri, 37°C inkübasyon sıcaklığında koyun kanı agarı veya triptik soya agarı gibi klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sık olarak kullanılan katı ortamlarda iyi gelişirler (Peleg vd., 2008).

Bouvet ve Grimont 28 fenotipik test kullanarak ayırt edilebilen, *Acinetobacter* cinsi içinde 12 genomik tür belirlemişlerdir. 1988'de Nishimura ve arkadaşları tarafından yine bir başka tür olan *A. radioresistens*'in DNA grubu 12 ile aynı olduğu gösterilmiştir. 198 *Acinetobacter* suşu içeren Tjernberg ve Ursing tarafından yapılan bir DNA hibridizasyon çalışmasında, suşların çoğu Bouvet ve Grimont tarafından tarif edilen DNA gruplarının üyeleri olarak tanımlanmıştır (Gerner-Smidt vd., 1991).

Hem DNA-DNA hibridizasyonu hem de Bouvet ve Grimont'un fenotipik tanımlama sistemi zor ve rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygun değildir. Bu yöntemler dünya

genelinde yalnızca birkaç referans laboratuvarında bulunur. *Acinetobacter*' lerin tanımlanması için çalışılmış, geliştirilmiş ve onaylanmış moleküler yöntemler; yükseltilmiş 16S rRNA gen kısıtlama analizi (ARDRA), yükseltilmiş parça uzunluğu polimorfizmi (AFLP), ribotipleme, tRNA spacer parmak izi, 16S-23S rRNA intergenik spacer sekanslarının kısıtlama analizi, 16S-23S rRNA gen spacer bölgesinin sekans analizi ve rpoB (RNA polimeraz β -alt ünite) geninin ve bunun yan kısımlarının sekans analizi yöntemleridir. ARDRA ve AFLP analizi günümüzde hem referans hem de klinik suşlar için geniş bir profil kütüphanesine sahiptir ve *Acinetobacter* türlerinin tanımlanması için en yaygın kabul görmüş ve onaylanmış referans metotlarıdır (Peleg vd., 2008).

1.2.1.Fenotipik Yöntemler

Fenotipik yöntemlerden olan DNA-DNA hibridizasyonu bakteri çeşitlerinin belirlenmesinde altın standarttır. Bouvet ve Grimont'un fenotipik identifikasyon düzeni klasik teknik olarak onaylanmaktadır. Fakat bu teknikler klasik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uğraştırıcı ve güç tekniklerdir. Başka bakterilerin belirlenmesi için tercih edilen kolay fenotipik deneyler, *Acinetobacter* çeşitlerini belirlemekte kesin yöntem değildirler. *Acinetobacter* çeşitlerinin belirlenmesinde tercih edilen manüel ile yarı otomatik ticari deneylerde API 20NE, VITEK 2, Phoenix ve MicroScan WalkAway ile belirlenen bulgular sorunludur. Bu kitlerle *A. baumannii* 'yi, *Acinetobacter* genomik çeşit 13TU yu ve *Acinetobacter* genomik çeşit 3 ü ayırt edemez ve bunlar genel olarak *A. baumannii* olarak isimlendirilir (Demirdal, 2010).

1.2.1.Genotipik Yöntemler

Genotipik yöntemler üç şekilde tanımlanır. DNA fragman kaynağına dayalı belirleme teknikleri, DNA sekans kaynağına dayalı belirleme teknikleri, Mass spektrometri kaynağına dayalı teknikler (Demirdal, 2010).

1.3.2.1. DNA Fragman Kaynağına Dayalı Belirleme Teknikleri

Bu yöntemler ribotiplendirme, amplifiye 16S ribozomal DNA restriksiyon analizi (ARDRA), AFLP ile yüksek rezolüsyonlu parmak izi (fingerprint), tRNA halka parmak izi (fingerprint) analizi tekniklerini bulundurmaktadır. Günümüzde ARDRA (PZR-RFLP) ve

AFLP fazla tercih edilen testlerdir. AFLP çözümlemesinde bütün genom asıl önemli yapıyken; ARDRA'da 16S rDNA, recA ile 16-23S rDNA önemli yapılardır (Demirdal, 2010).

ARDRA testi denenmiş ve DNA grupları 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 ve 13 dahil olmak üzere *Acinetobacter* genomik türlerinin çoğunun belirlenmesi çabuk ve sağlam bir teknik olarak kanıtlanmıştır (Vanechoutte vd., 1995).

AFLP, bakteriler de dahil olmak üzere çok çeşitli organizmalar arasındaki spesifik olmayan ilişkileri belirlemek için kullanılabilen yüksek çözünürlüklü parmak izi yöntemidir (Janssen ve Dijkshoorn, 1996).

1.3.2.2. DNA Sekans Kaynağına Dayalı Belirleme Teknikleri

Bu yöntemde 16S ribozomal RNA geni çok kullanılan alt birimdir. Genel şekilde tercih edilen bu teknikte 16S rDNA eşleşme miktarının %97 olması istenir. İstenen orandan düşük olan çeşitler aynı veya farklı olabilirler. Bu türler için tercih edilen yöntemin haricinde DNA-DNA hibridizasyonu yapılmalıdır (Demirdal, 2010).

Yakın zamanda sekans kaynaklı tekniklerin, geleneksel teknikleri geride bırakacağı ve laboratuvarlar arası bilgi transferinin internet aracılığıyla sağlanabileceği tahmin edilmektedir (Demirdal, 2010).

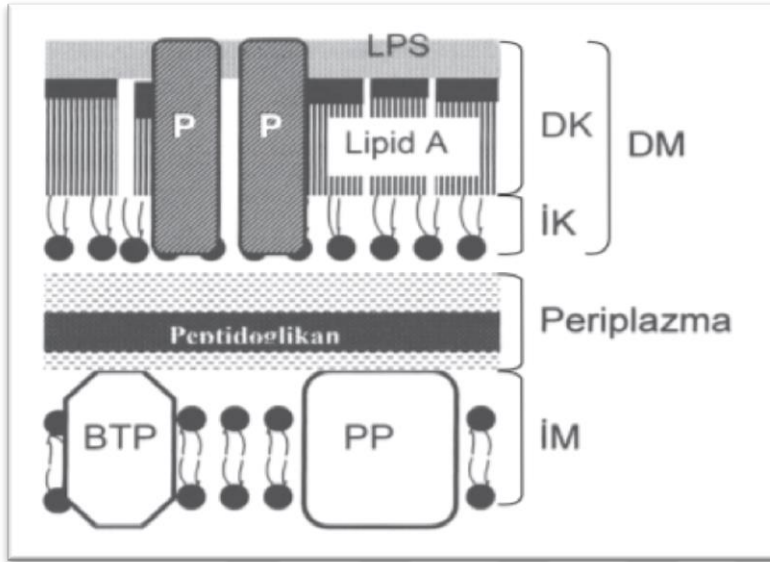
1.3.2.3. Mass Spektrometri Kaynağına Dayalı Teknikler

Kütle spektrometrisi (PCR / ESI-MS), bakteri türlerini genotiplemek için ampikon baz bileşimlerini kullanan bir yöntemdir. PZR/ESI-MS düzeninde patojenin birbirinden ayrı 6 geni tercih edilerek ayrı ayrı tüm izolatlar çoğaltılabilir bu işlemde sonra saflaştırılır (Ecker vd., 2006). Dört saatten az bir sürede netice alınması mühim bir avantajdır. MALDI-TOF MS de bir saatten daha az sürede neticeye ulaşılan bir başka yöntemdir (Siroy vd., 2006).

1.3. *Acinetobacter baumannii*'de Hücre Duvarı Organizasyonu

Tüm gram negatif bakterilerde, iki tabakadan meydana gelen membran sistemi (diderm) mevcut bulunup sitoplazmik membrana (iç membran) ilave olacak şekilde; dış tabaka, dış membran (DM) tarafından sarılıdır (Şekil 1.1) (URL-1, 2019). İki katmandan

meydana gelen dış membranın iç tabakası, sitoplazmik membranla aynı fosfolipid yapıdan meydana gelmektedir. Dış tarafa dönük tabakası, lipopolisakkarit (LPS) açısından verimli olması ve doymamış yağ asitleri açısından azlığıyla sitoplazmik membranda değişiklik meydana getirir (Hasdemir, 2007).



Şekil 1. 1. Hücre yüzey organizasyonu ve bu bölgedeki bazı proteinler

A. baumannii'nin dış membranında, diğer gram negatif bakterilerdeki ile benzer birçok protein (porinler, integral proteinler) bulunmaktadır. Bunlar hücre dış katmanında seçicilik meydana getirmekte ve birtakım moleküllerin hücre içerisine girmesini; kimilerinin ise (hidrolitik enzimler vb.) hücre dışına çıkmasını durdurmaktadır (Seifert vd., 1993).

Bakteriler arasında *Acinetobacter* cinsinin hücre duvarı yapısı başka gram negatif bakterilerle yakınlık oluşturmaktadır. *A. baumannii*'de D-glikoz, L-ramnoz, D-mannoz, D-glukronik asitten meydana gelen polisakkarit özellikte kapsül mevcuttur bu oluşum bakterinin fagositozdan korunması için görev almaktadır ve bakterinin virülansına katkı sağlamaktadır. Dış membranda olan proteinlerin kaybedilmesi, antibakteriyel direncin meydana gelmesinde mühim bir mekanizmadır.

A. baumannii'nin temel porini, dış membranda bulunan 35.6 kDa'lık ısıya karşı hassas protein 'heat-modifiable protein'dir (HMP-AB) (Dal vd., 2012). Ana dış zar

proteini HMP-AB'nin, büyük gözenek büyüklüğüne sahip bir porin olduğu gösterilmiştir (Gribun vd., 2003).

A. baumannii'nin HMP-AB porini, hücre içine β -laktam antibiyotiklerin girişini serbestleştiren bir porindir ve bu porinin kaybedilmesi penisilinlerde ve sefalosporinlerde direnç oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bu porinin yüksek gen ifadesi sefalosporinlerin hücre içerisine alınmasını çoğaltarak, ampC enziminin bulunduğu durumlarda dahil olmak üzere sefalosporinlere duyarlılığın yükselmesine sebep olmaktadır. *A. baumannii* de dış membran ve sitoplazmik membran aralığında bulunan periplazmik boşlukta proteaz, fosfataz, lipaz, nükleaz olmak üzere hidrolitik enzimleri ile penisilinleri bağlayan proteinlerin de arasında bulunduğu fazla protein mevcuttur (Dal vd., 2012).

1.4. Epidemiyoloji

A. baumannii, temel olarak sağlıkla ilgili bir patojendir ve birçok rapor: Septisemi, bakteriyemi, vantilatörle ilişkili pnömoni, yara sepsisi, endokardit, menenjit ve idrar yolu enfeksiyonları gibi salgınların ve hastane enfeksiyonlarının nedeni olduğunu belirtmiştir. ÇİD *Acinetobacter*, sağlık çalışanlarına veya hastaların aile üyelerine sadece asgari bir tehdit teşkil eder, çünkü sağlıklı insanlarda nadiren ciddi enfeksiyonlara neden olur (Almasaudi, 2018).

Birçok sağlık kurumunda çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu, karmaşık epidemiyolojik profilleri ve çoklu şekil değiştirme tiplerinin bir arada bulunduğunu gösterir. Araştırmacılar genellikle el hijyeni, standart önlemler, bariyer önlemleri ve kapsamlı çevresel temizlik ve dezenfeksiyon gibi mevcut enfeksiyon kontrol ve önleme standartlarının güçlendirilmesinden sonra aktarımın kesildiğini bildirmektedir (Maragakis ve Perl, 2008).

Son zamanlarda, YBÜ' de yaygınlaşarak tüm araştırmacıları etrafında toplayan bu patojen bütün dünyanın derdi haline gelmekte; çoklu ilaca dirençli ve ayrıca tüm antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* ile ilerleyen enfeksiyon insidansı zamanla yükselmektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında; bakterinin çevre ve insan kaynaklarına rahatlıkla uyum sağlayabilmesi ve yaşamını sürdürebilmesi sayılabilir, bakterinin farklı antibiyotik genlerini birleştirerek plazmid, transpozon ve integron aracılığıyla hızlı ve çoklu dayanım oluşturmaları söylenebilir ve dış membrandan geçişte eksilme ve “efluks”

pompa ekspresyonu aracılığıyla birden çok antibiyotiğe zaten intrinsik dirençli olması bu nedenler arasındadır (Arslan, 2014).

Epidemiyolojiyi ve özellikle *A. baumannii*'nin yayılma modunu daha iyi anlamak için bir dizi moleküler tipleme sistemleri geliştirilmiştir. Kromozomal bakteriyel DNA'nın PFGE kısıtlama analizi, çok sayıda *A. baumannii* salgınının epidemiyolojik çalışmalarında mükemmel sonuçlarla kullanılmıştır ve şu anda epidemiyolojik tipleme için altın standart olarak kabul edilmektedir (Bartual vd., 2005).

1.5. Patogenez ve Virülans Faktörler

ÇİD *A. baumannii* hastalığının zamanla artan önemine rağmen, patogenez mekanizmaları hakkındaki anlayış henüz başlangıç aşamasında olmaktadır. Zamanla artan sayıda *A. baumannii* genom sekansı, bu bakterilerin genetik yapısına dair anlayışı genişletmiştir. Bakteriyel mutagenез ile birleştirilmiş hayvan hastalıkları modelleri (hem memeli hem de omurgasız), *A. baumannii* patogenezinin mekanizmaları hakkında bazı önemli bilgiler sağlamıştır (Doi vd., 2015).

Bir bakterinin insan vücudundaki büyüme için gerekli demiri elde etme kabiliyeti mühim bir virülans belirleyicisidir (Berezin ve Towner, 1996). *A. baumannii*'nin genelde virulansı az olmakta ve hayatını sürdürdüğü organizma savunması sayesinde, standart insanlarda yayılması güç olmaktadır (Şay Coşkun ve Coşkun, 2015).

A. baumannii'nin başarısının büyük bir bölümü, stresle karşılaştığında hızla değişen plastik genomuna doğrudan bağlanabilmesidir (Harding vd., 2018).

Kapsüle sahip olması, bakteriyosin oluşturması ve kuruluğa direncinin bulunması bakterinin yaşamasını arttırır. Genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara sebep olurlar (Wendt vd., 1997).

1.6. Hücre Yüzey Özellikleri

Genellikle patojenlerin yüzey nitelikleri ve ürünleri, konak dokularda hasar meydana getirir bu nedenle enfeksiyonlarda mühim yere sahiptir. *Acinetobacter* türündeki lipopolisakkarid O antijeni, tekrar eden deoksiamino şekerler ve bunlardaki yapısal dallanmalar sebebiyle suyu sevmeyen yapıda bulunmaktadır (Aşık, 2011). Hücre yüzey özellikleri, kollajen, fibronektin, fibrinojen ve vitronektin gibi proteinlere bağlanma ile alakalı etkenlerin enfeksiyon patogenezıyla ilgisi, hayvanlar üzerindeki araştırmalarla

birlikte çalışılıp moleküler genetik teknikler uygulanarak daha kesinleştirilmemiştir (Lee vd., 2006).

A. baumannii'nin dış katmanında, farklı gram negatif bakterilerdeki ile yakın biçimde birçok protein bulunmaktadır. Bu proteinler hücre katmanına seçicilik sağlamakta, kimi moleküllerin hücrenin içerisine katılmasını; kimilerinin ise hücre dışarısına atılmasını durdurmaktadır (Seifert vd., 1993).

A. baumannii'deki diğer dış membran proteinleri içerisinde 33-36 kDa'lık protein, 29 kDa'lık porin niteliğinde CarO proteini, bununla beraber mevcut olan 25 kDa'lık protein ile 43 kDa'lık bir protein bulunmaktadır. *A. baumannii*'de mevcut olan başka dış katman proteinide, *E. coli* ve *P. aeruginosa* 'daki OmpW ile benzer olan bir porindir (Vila vd., 2007).

Fosfolipid özellikteki sitoplazmik membranda da başka protein ailelerinde bulunan türlü transport proteinleri bulunmakta ve bunlar içerisinde kimilerinin (AdeB) antibakteriyelleri ve zararlı bileşenleri hücre dışarısına sürekli şekilde atarak *A. baumannii*'nin naturel ve kazanılmış ilaç direncine katkı sağladıkları belirlenmiştir (Dal vd., 2012).

1.7. *Acinetobacter* Enfeksiyonları

Acinetobacter türleri hastane ortamında bulunan ve immun sistemi baskılanan hastalarda önemli hastane enfeksiyonlarına sebebiyet vermektedir. Hastalıkların yayılmasını sağlamaları ve iyileştirme aşamasında birden fazla antibiyotiğe çok az zamanda direnç meydana getirmelerinden dolayı, meydana gelmiş enfeksiyonların tedavi edilmesinde diğer antibiyotik birleşimlerinin kullanılmasını gerektirmektedir (Özdemir vd., 2009).

Zatürre, idrar yolu enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve endokarditede bunlara neden olan *A. baumannii* izole edilmektedir. Antibiyotik direnci sebebiyle *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavi edilmesinde, antibiyotik tedavisini belirleyen bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır (Aral vd., 2010).

Acinetobacter enfeksiyonlarının ilerlemesinde, konakta mevcut olan hazırlayıcı etmenlerin varlığı önemlidir (Özdemir vd., 2009).

Acinetobacter lerin sebep olduğu kolonizasyon ve enfeksiyonu ayırt etmek güçtür. Fakat, her ikisinde risk nedenleri özdeştir. *A. baumannii* suşlarından dolayı meydana gelen

enfeksiyonların tedavi edilmesinde tercih edilen aminoglikozidlere, sefalosporinlere ve kinolonlara zamanla artan direnç oranları, bütün dünyada ve ülkemizde mühim sağık problemi durumuna gelmiştir (Özseven vd., 2012).

1.7.1. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Acinetobacter çeşitlerinin çocuklarda bronşiolit ve trakeobronşiolite, sağıklı yetişkinlerde ise trakeobronşiolite'ye neden olduğu bildirilmektedir. *Acinetobacter* çeşitlerinin daha fazla sebep olduğu enfeksiyon zatürredir. *Acinetobacter* toplum kaynaklı ve de hastane kökenli zatürreye neden olmaktadır.

Toplum kaynaklı zatürre, yetişkinlerde konak bağışıklığını zayıflatan sigara, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği gibi sebeplerle meydana gelmektedir. *Acinetobacter* türlerine bağılı gelişen toplum kaynaklı zatürre anlık ve hızlı seyirlidir (Özgür ve Aksaray, 2013).

Ülkemizde yürütölen bir araştırmada *A. baumannii* hastane temelli zatürre sebepleri içerisinde (%24) en başta bulunmuştur ve bulguların mühim bir bölümüne, solunum cihazıyla ilişkili zatürrenin sebebiyet verdiği belirlenmiştir (Akalin vd., 1999).

Genellikle *Acinetobacter* türlerince meydana getirilen ventilatör ilişkili pnömonilerin, hasta yaşı ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Uzel vd., 1996).

1.7.2. Bakteriyemi

Hastane temelli bakteriyemilerin %1,5-%2,5'una *Acinetobacter* çeşitleri sebebiyet vermektedir. Hastane kökenli *Acinetobacter* bakteriyemisi çoğunlukla solunum sistemi enfeksiyonu ile intravenöz kateter tercih edilmesiyle bağılantılı bulunup en düşük aralıklada idrar yolu, yara, deri, batın enfeksiyonlarıyla bağılantılıdır. *Acinetobacter* bakteriyemisinde ölüm miktarı %20-60 aralığındadır. *Acinetobacter* zatürresiyle bağılantılı bakteriyeminin ölüm oranı, intravenöz kateterle bağılantılı bakteriyemi ölüm oranından daha fazladır (Özgür ve Aksaray, 2013).

A. baumannii bakteriyemi için bilinen risk faktörleri, invazif prosedürler ve geniş spektrumlu antibakteriyellerin kullanılmasıdır. Sonuç olarak, *A. baumannii*'ye bağılı bakteriyemi atakları, yoğun bakım ünitesine başvuran kritik hastalarda en sık görülür. *A. baumannii*'nin bakteriyemi klinik belirtileri spesifik değildir (Cisneros ve Rodríguez-Baño, 2002).

1.7.3. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonlar

A. baumannii'nin meydana getirdiği merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarında ölüm oranı yüksektir. En önemli riskli nedenlerini; beş günden çok bekletilen ventriküler kateterler, ventrikülostomi, serebrospinal sıvı kaçağı, beyin omurilik sıvısı fistülleri, beyin cerrahisi yoğun bakım servislerinde fazla antibiyotik tüketimi ve ventrikülostomi oluşturmaları (Berezin ve Towner, 1996).

1.7.4. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Diğer hastane enfeksiyonları kadar yavaş ilerleyen olaylara sebep olmamakla birlikte; üriner sistem enfeksiyonlarının patogeneğinde, üriner kateterin önemi büyüktür. Hastanede 48 saatten çok bulundurulmuş hastaların ortalama %95'ine üriner kateter uygulanmaktadır. Hastanede oluşan üriner enfeksiyonların daha da az bir bölümünü ise sistoskopi ve ürolojik uygulamalar meydana getirmektedir (Palabıyıköğlu, 2003).

1.7.5. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri ile yumuşak doku enfeksiyonları; yüzeysel ve derin doku enfeksiyonlarından oluşmak üzere iki temel başlık içerisinde açıklanabilir. Bu gruplandırmaya göre impetigo, follikülit, fronkül, karbonkül, ektima, erizipel ile selülit yüzeysel deri enfeksiyonları arasında bulunmaktadır. Bakterilerin sebep olduğu deri enfeksiyonlarında fazlaca elde edilen bakteriyel mikroorganizmalar *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus*'dur. Daha az oranda gram negatif aerobik koliformlar ile anaeroblar yumuşak doku enfeksiyonlarına sebebiyet vermektedir (Demir vd., 2014).

1.7.6. Diğer Enfeksiyonlar

Acinetobacter spp.'nin çok nadir neden olduğu, doğal kapak enfektif endokardit vakası rapor edilmiştir. *Acinetobacter* enfektif endokardit, diğer mikroorganizmaların neden olduğu infektif endokarditten klinik olarak farklı değildir, ancak hastalığın sunumunda ve klinik seyrinde büyük farklılıklar vardır (Berezin ve Towner, 1996).

1.8. Antibiyotik Direnci

Mikroorganizmalar kendilerini öldürme amaçlı tercih edilen antibiyotiklere, erken veya gecikmiş şekilde de olsa tepki gösterme gücünü (direnci) elde etmektedir. Bir antibiyotik maddeye dirençli durumda olan bir mikroorganizma bu antimikrobik maddeye yapı olarak ya da etki biçimi olarak benzer farklı antibiyotiklerde direnç oluşturabilir ve bu olaya çapraz direnç adı verilir. Patojenin, yapısı ve etki mekanizması farklı olan birden fazla antibiyotik bileşiğe dirençli duruma gelmesine çoklu ilaca dirençlilik adı verilir. Patojenlerin antibiyotiklere karşı direnci doğal, kazanılmış, çevre ve koşullara bağlı direnç olarak üç bölümde incelenebilir (Öztürk, 2002).

1.8.1. Doğal (İntrinsik) Direnç

Bazı antibiyotikler, bakterilerin genetik özellikleri sebebiyle bakteriye etki etmez bu özellik bakterinin doğal direnci olarak açıklanır (Kayaş, 2019).

Çoğunlukla antibiyotik bileşiğin birleşerek etki sağladığı hedef molekülün bulunmaması, doğal dirençten kaynaklıdır. Bir antibiyotik bileşiğe doğal dirençli bulunan cinsin hiçbir kökeni o antibiyotikten etki görmez (Öztürk, 2002).

1.8.2. Kazanılmış Direnç

Patojendeki genetik yapının değişime uğraması transpozon veya plazmid DNA'sında oluşan mutasyonlarla ortaya çıkar. Kazanılmış direnç konjugasyon, transformasyon veya transdüksiyon ile direncin aktarılması şeklinde meydana gelir (Kayaş, 2019).

Antibiyotiklere direnç genellikle bu şekilde olmaktadır ve genetik farklılık sonucunda seleksiyonla beraber dirençli kökenler meydana gelmekte ve yayılmaktadır (Öztürk, 2002). Tablo 1.2 de kazanılmış direnç mekanizmaları gösterilmektedir.

Tablo 1. 2. Kazanılmış Direnç Mekanizmaları (Öztürk, 2002)

1.	• İlacın hedef noktasında farklılık meydana gelmesi • Penisilin bağlayıcı proteinlerde farklılık oluşması (β-laktamlara karşı direnç) • Ribozomal hedefin farklılaşması (aminoglikozit) • Farklılaşmış enzimatik hedef (sulfonamid, trimetoprim, rifampin, kinolon)
2.	• Üretilen enzimle ilacı etkisizleştirilmesi veya değiştirilmesi (β-laktamaz) • Aminoglikozid değiştiren enzimler (asetilaz, adenilaz, fosforilaz) • Kloramfenikol asetil transferaz
3.	• Hücreye dahil olan ya da biriken ilaç miktar oranının azalması a. Geçirgenliğin düşmesi b. Antibiyotığın hücreye alımı ile transport sisteminin zayıflaması ya da hiç olmaması c. Aktif pompalama ile ilacın dışa atımı
4.	• Antibiyotik bileşiğin oluşturduğu etkinin sonuçlarını durdurmak • İlaç hedefi ya da rekabetçi substratların fazla oluşması (sulfonamid, trimetoprim)
5.	• Tolerans

1.9.3. Çevre ve Koşullara Bağlı Direnç

Dokudaki pH farklılıkları, oksijen basıncı farklılıkları ve antibakteriyel ilacın enfeksiyon bölümüne ulaşamaması sebepleriyle dış ortamda yapılan çalışmalara cevap veren antibakteriyel ilaçlar iç ortamda cevap vermeyebilir (Kayaş, 2019).

1.10. β -laktam Antibiyotikler

Penisilini 1928 senesinde *Penicillium notatum*'dan Alexander Fleming adlı bilim insanı keşfetmiştir. Florey, Chain ve arkadaşlarının çalışması ile penisilin izole edilip penisilin G ticari üretimde kullanılabilecek duruma getirilmiştir. 1940'ların ortalarına doğru penisilin G, ABD'de genel kullanıma sunulmuş ve bu şekilde çağdaş antibiyotik çağına girilmiştir. Daha sonra birçok semisentetik türevleri bulunmuş ve günümüze dek başarıyla kullanılmıştır (Ayaz, 2017).

β -laktam antibiyotiklerin keşfi ve geliştirilmesi, bilim ve teknolojinin en güçlü başarıları içerisinde. Fleming'in penisilini keşfinden bu yana, yetmiş yıl süren azimli ilerleme sürdürülmüştür ve bugün β -laktam bileşik grubu doğal ürün uygulamasının ve kemoterapinin en başarılı örneğidir (Demain ve Elander, 1999).

β -laktam antibiyotiklerin yapılarında, bir tanesi azot ve üç tanesi karbon olmak üzere dört üyeden oluşan doymuş β -laktam halkası mevcuttur. Bu gruplardan monobaktamlar (β -laktam halkası tektir) haricindeki grubun başka üyelerinde β -laktam halkası beş ya da altı

üyeli bir diğer halka ile birleşik durumdadır. β -laktam antibiyotikler grubunu penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ile karbapenemler oluşturmaktadır (Şadan, 2013).

1.10.1. Penisilinler

Penisilin ilk kez 1942'de klinik uygulamalar için uygulandı. Penisilinlerin avantajlarından bazıları, geniş bir spektruma sahip olmaları, gram-pozitif bakterilere karşı aktif olmaları ve düşük toksisiteye sahip olmalarıdır. Penisilin biyosentezi sürecinde rol oynayan genlerin varlığının organizmalar için çok önemli olduğuna inanılmaktadır ve böylece diğer organizmalar ile rekabet edebilmeleri için bu molekül sinyalleşme sürecinde de rol oynayabilir. *Penicillium chrysogenum*, penisilin ürettiği bilinen bir mantar 'dır (Rachman vd., 2016).

Penisilin üretimi, çözülmüş oksijen, çözülmüş karbondioksit, glukoz, abiyotik ve biyotik fazların hacim fraksiyonlarındaki değişiklikler de dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir (Rachman vd., 2016).

Penisilin grubu antimikrobikler, patojenin hücre tabakası üretimi aşamasında transpeptidasyon için çalışan ve transpeptidaz adıyla da bilinen penisilin bağlayıcı protein (PBP)'lere bağlanarak üretim bölümünde enzimin baskılanmasını sağlar. Enzimin baskılanması, peptidoglikan bölümlerine dayanıklı peptidoglikan monomerlerinin eklenmesine engel olarak duvar bütünlüğünün yok olmasına, bakterinin dış çevreye direncinin kaybolmasına, sitoplazma zarının dağılmasına ve hücrenin mortalitesine sebebiyet verir (Öncül, 2002).

Bu grup antibiyotiklerin farmakodinamik yapıları ve dokularda yayılımında, moleküler özelliklerine ve proteine bağlı olma miktarlarına bağlı olarak farklılık gözlemlenir. Penisilinler bileşik yapılarıyla alakalı olarak 6 bölümde gruplandırılırlar bunlar; doğal penisilinler, penisilinaza dirençli penisilinler, aminopenisilinler, karboksipenisilinler, üreidopenisilinler ile β -laktamaz inhibitörlü penisilinler'dir (Öncül, 2002).

1.10.2. Sefalosporinler

Guiuseppe Brotzu 1945-1948 yıllarındaki çalışmalarında bir *Cephalosporidium acremonium* izole etmiş ve sonraki yıllarda bu mikroorganizmanın sefalosporin P, N ve daha sonra C maddelerini sentezlediği belirlenmiştir. 1959'da sefalosporin C'nin yapısı

belirlenmiş ve 1960' da çekirdeğini oluşturan 7 amino-sefalosporanik asit (sefem çekirdeği) sentezi yapılmıştır. Bu sentezden sonra sefalosporin türlerinin sentezi yapılabilmektedir (Çetin, 1986).

1945-1960 tarihleri arasında sefalosporinlerle ilgili gelişmeler yavaş olsada, 1960 da sefem çekirdeğinin sentezlenmesiyle bu çekirdeğin 7. ve 3. pozisyonlarındaki yan dallarının değiştirilmesiyle özellikleri farklı olan yeni türevlerin elde edilmesi sağlanmıştır (Çetin, 1986).

Cephalosporicum acremonium isimindeki mantardan elde edilen sefalosporin C keşfinden bu yana, bileşik özellikleri devamlı iyileştirilerek antibiyotik tedavisinde sürekli şekilde tercih edilen antibiyotik maddeler olarak kullanılmıştır. Birbirlerinden bağımsız nitelikleri ve maddesel özellikleri sayesinde bugün dördüncü kuşak sefalosporinlere kadar farklı toplulukları kullanılmaktadır.

Birinci kuşakta bulunan gram pozitifler koklara fazlaca etki ederken, üçüncü kuşakta bulunanlar gram negatif çomaklar üzerinde fazlaca etki gösterirler (Öncül, 2002).

Sefalosporinlerin aynı olan kimyasal yapıları, altı üyeli dihidrotyazinin halkası ile dört üyeli β -laktam halkasıdır. β -laktam halkasının 7. bölümündeki değişiklikler patojeni yok edici etkinin oluşmasını, 3. bölümdeki değişikliklerse farmakokinetik ve zararlı etkenlerin tanımlanmasını sağlar (Öncül, 2002).

1.10.3. Karbapenemler

Karbapenemler, β -laktam sınıfının etkinlik spektrumu en geniş ve en dayanıklı olan üyeleridir. Gittikçe daha sık karşılaşılan çoklu dirençli bakteri enfeksiyonları, karbapenemlere duyulan gereksinimi daha da artırmaktadır (Başaran, 2010).

Bu üyeler, β -laktam antibiyotiklerin güncel olan kümesini meydana getiren, çeşitlilikleri fazla olan antibiyotiklerdir. Gram negatif, gram pozitif aerob ve anaerob olan patojenlere karşı etki gösterebilen karbapenemlerin klinikte tercih edilen üyeleri imipenem ve meropenemdir (Öztürk, 2004).

Karbapenemler, *A. baumannii*' nin iyileştirilmesinde tercih edilen β -laktam grubu mühim temsilcilerdir (Gür ve Durupınar, 2016). Karbapenemleri başka β -laktam antibiyotiklerden farklı kılan kimyasal değişiklikleri β -laktam halkasındaki tiyazolidinik kısmında 4. bölümde sulfon değil karbon bulundurmalarıdır. Karbapenemler hem plazmid asıllı hem de kromozom asıllı β -laktamazlara karşı dirençlidir (Mülazımoğlu, 2010).

Karbapenemler, penisilin bağlayan proteinlere kuvvetli biçimde bağlanırlar ayrıca umumi yapıları ve boyutlarının büyüklüğü sebebiyle porin kanallarından sızmalarının yanı sıra bakteri hücrelerine geçmeleri başarılıdır (Yamazhan, 2014).

1.10.4. Monobaktamlar

Monobaktamlar yapısında mevcut olan monosiklik özellikteki çekirdek sebebiyle farklı β -laktam antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler toprak da yaşamını sürdüren birbirinden bağımsız bakteriler aracılığıyla üretilir. Üretimi gerçekleştiren bakteriler; *Chromobacterium*, *Agrobacterium*, *Gluconobacterium*, *Flexibacterium* ve *Pseudomonas* gibi örneklendirilebilir.

Birçoğu düşük antibakteriyel özellik belirten bu yapılar içerisinde günümüzde sadece tercih edilen monobaktam, *Chromobacter violaceum*'dan alınan aztroenamdir. Aztroenam gram negatif patojenlere karşı etki etmektedir fakat öteki patojenlere etki etmemektedir. Etkisini gram negatif patojenlerdeki PBP-3'e bağlanarak oluşturur. Aztroenama patojenlerde gözlemlenen en mühim direnç oluşumu, β -laktamaz aktivitesine dayalı enzimatik inaktivasyondur (Öncül, 2002).

1.11. β -laktamazlar

A. baumannii'nin β -laktam antibiyotiklere direnciyle ilgili mühim mekanizmaların önemlilerinden bir tanesi kromozom ya da plazmid aracılığıyla β -laktamaz enzimlerinin oluşturulmasıdır (Perez vd., 2007).

β -laktam antibiyotiklerdeki β -laktam halkasının amid bağlantılarını parçalayıp, antibiyotikleri işlevsiz durumda bırakan enzimlerdir. Patojenler aracılığıyla kromozomlar ya da plazmidler veya transpozonlar adıyla bilinen aktarımı yapılabilen genetik üyeler tarafından üretilirler (Vural, 2003).

Gram negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşılık oluşan direnç ile sorumlu β -laktamazların sayıları ve çeşitleri çok fazladır. Bu enzimlerin plazmidler aracılığı ile farklı bakterilere aktarılması, direncin bütün dünyada yayılmasına sebep olmaktadır (Tekerekoğlu vd., 2001).

Antibiyotiğe spesifik olan dış katmandaki porinlerin kaybedilmesi ve penisilin bağlayıcı proteinlerdeki farklılıklar, *A. baumannii*'nin β -laktam direncinde önemli rolünün bulunduğunu belirleyen farklı sistemlerdir (Dal vd., 2012).

β -laktamazlar iki sınıflandırmaya ayrılır: Ambler moleküler sınıflandırma ve Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırma. Ambler gruplandırması, enzimleri moleküler homolojilerine uyacak şekilde dört grup olarak ayırmıştır. Bu gruplar; sınıf A, C ile D serin β -laktamazlar ve sınıf B metallo- β -laktamazlardır (MBL).

Bush-JacobyMedeiros'da β -laktamazları, antibakteriyel substrat profil spektrumu, enzim inhibisyon profili, enzimin tam yükü ile protein molekül ağırlığı gibi biyokimyasal nitelikleri açısından dört grupta incelemiştir; Grup 1 sefalosporinazlar klavulanik asitle tam anlamıyla inhibe olamazken, Grup 2'deki β -laktamazlar tam anlamıyla inhibe olurlar. Grup 3' deki MBL'ler, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile p-kloramotribenzoat haricindeki β -laktamaz inhibitörleriyle az inhibe olurlar. Grup 4'tekilerse inhibe olmazlar. (Öcal, 2012).

A. baumannii' den üretilen β -laktamazlar içerisinde Ambler sınıflandırması A'da bulunan TEM-1, TEM-116, TEM-92, PER-1, VEB-1, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43 şeklinde genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar mühim yere sahiptir (Perez vd., 2007). *A. baumannii* suşları, Ambler sınıf A β -laktamazlardan başka Ambler sınıf C'de mevcut olan 'Acinetobacter derived cephalosporinases' (ADCs) şeklinde de adlandırılan AmpC enzimlerinin üretiminde yapmaktadırlar. *A. baumannii*'de bu elementin fazla çoğaltılmasında 'ISAbal' ismi ile bilinen IS elementinin görevi bulunduğu ayrıca IS elementiyile birlikte geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç oluşturduğu belirlenmiştir (Ruiz vd., 2007).

Karbapenemazlar Ambler sınıf D'de bulunan OXA tipi β -laktamazları, Ambler sınıf B'de bulunan metallo β -laktamazları içermektedir. OXA tipi β -laktamazlar, OXA-23 benzeri, OXA-40 benzeri, OXA-58 benzeri, OXA-51 benzeri, OXA-69 benzeri, OXA-24 benzeri β -laktamazları içermektedir. *A. baumannii*'nin meydana getirdiği metallo β -laktamazlar içerisinde penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize edebilen IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6, IMP-11, VIM-1, VIM-2, SIM-1, IMP-12, IMP-9 bulunmaktadır (Dal vd., 2012).

1.11.1. Ambler Sınıf A β -laktamazlar

PER-1 *A. baumannii* Türkiye ve Kore'de fazlasıyla yaygındır. PER-1 ilk olarak 1993 yılında Fransa'daki bir Türk hastadan *P. aeruginosa* izolatında tespit edilmiştir ve ayrıca Belçika ve İtalya'daki YBÜ hastalarında *P. aeruginosa* izolatlarında da tespit edilmiştir.

bla_{PER-1} geni Türkiye'de *Acinetobacter* spp., *P.aeruginosa* ve *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*'da yaygındır (Naas vd., 2006). İntegron kaynaklı VEB GSBL bulunduran *A.baumannii* izolatları Fransa, Belçika ve Arjantin'de salgınlara sebep olmuştur. *bla_{VEB-1}*, başlangıçta *Enterobacteriaceae* ve Güneydoğu Asya'dan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında tespit edilen bir integron yerleşimli GSBL genidir (Naas vd., 2006).

TEM, SHV veya CTX-M tipinin geniş spektrumlu β -laktamazları (GSBL) gram negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere direnç gösterir. Bu enzimlerin β -laktam antibiyotiklere karşı etkinliği ve inhibitörlere karşı dirençleri, tek nükleotit seviyesindeki genetik çeşitlilikten etkilenebilir (Leinberger vd., 2010).

GSBL üreten bakterilerde TEM ve SHV genlerinin moleküler tekniklerle belirlenmesi ve bunların antimikrobiyal direnç paternleri bu enfeksiyonların epidemiyolojisi ve ilişkili risk faktörleri hakkında yararlı veri sağlayabilir (Bali vd., 2010). Dünya genelinde 165' den fazla CTX-M çeşidi tanımlanmıştır. Her enzim grubunun genetik ortamı farklıdır; CTX-M-2 çoğunlukla karmaşık bir sınıf 1 integron ile, CTX-M-1 de ekleme dizileri ile ilişkilidir (Pavez vd., 2019).

CTX-M-1, CTXM-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25 şeklinde adlandırılan beş küme, aminoasit dizileri göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. CTX-M-15, CTX-M-14, CTX-M-3, CTX-M-2 bu kümelerin arasında mevcut olan ve en fazla bulunan enzimlerdir. CTX-M-9 ve CTX-M-14 İspanya'da, CTX-M-1 İtalya'da, CTX-M-2 Güney Amerika'da, Japonya'da ve İsrail'de, CTX-M-15 tüm dünya genelinde belirlenmiştir. Ülkemizde bunlar hakkında yapılan çalışmalar azdır, incelenen araştırmalarda ise en fazla belirlenen CTX-M enzimleri; CTX-M-15, CTX-M-3 ve CTX-M-1 olarak bulunmuştur (Ögedey vd., 2016).

1.11.2. Ambler Sınıf B β -laktamazlar

Metallo- β -laktamaz (MBL) üreten izolatların ortaya çıkması, rutin mikrobiyoloji laboratuvarları için bir zorluktur çünkü bu tür izolatları tespit etmek için standart bir yöntem yoktur. 1990'ların başından bu yana, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve *enterobacteriaceae* familyasının üyeleri benzeri klinik olarak önemli bakterilerde tüm dünyada yeni metalo- β -laktamaz (MBL) kodlayan genler bildirilmiştir. MBL kodlayan genlerin ortaya çıkması endişe vericidir çünkü genellikle yayılma kabiliyetine sahip mobil genetik yapılar tarafından taşınırlar (Picão vd., 2008).

MBL'leri şifreleyen genler kromozom ya da plazmid aracılığı ile gerçekleşebilirler ayrıca sınıf 1 integronlar üzerinde bulunurlar. Bundan ötürü patojenlerin aralarında hızlı bir şekilde yayılım gösterebilirler. Aktarımı sağlanabilen MBL enziminin keşfiyle birlikte karbapenemlere direnç oranlarıyla alakalı kaygılar yükselmiştir (Sesli Çetin vd., 2009).

A. baumannii'de IMP, SPM, VIM, SIM, KHM, GIM, NDM-1 ve AIM gibi birçok MBL bulunmuştur. İlk olarak 1980'lerin sonlarında Japonya'da tespit edilen IMP tipi enzimler dünya çapında *Enterobacteriaceae*'de ve çoğunlukla *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'de rapor edilmiştir.

Son senelerde NDM olarak adlandırılan yeni bir MBL'ye *A. baumannii* izolatlarında rastlanmaktadır. NDM-1 üreten izolatların ortaya çıkışı ve yayılmasının ABD, Kanada, İsveç, İngiltere, Avusturya, Belçika, Fransa, Hollanda, Almanya, Japonya, Afrika, Umman ve Avustralya dahil olmak üzere birçok ülkede olduğu bildirilmiştir. NDM üreten bakteriler, florokinolonlar, aminoglikozitler ve β -laktamlar dahil (özellikle karbapenemler) hemen hemen tüm antibiyotik gruplarına karşı dirençlidirler, ancak kolistin ve bazen tigesikline karşı hassastırlar (Fallah vd., 2014).

1.11.3. Ambler Sınıf C β -laktamazlar

Son zamanlarda, AmpC tipi sefalosporinazlar tanımlanmıştır. *A. baumannii* izolatları doğal olarak, *Acinetobacter*-kaynaklı sefalosporinazlar (ADC) adı ile bilinen ve kromozomal olarak kodlanan AmpC sefalosporinazları bulundurlar (Hujer vd., 2005).

1.11.4. Ambler Sınıf D β -laktamazlar

Bunlar oksasilinaz diye isimlendirilmektedirler (Poirel ve Nordmann, 2006). D grubu β -laktamaz enzimleri penisiline, kloksasiline, oksasiline, metisiline direnç sağlarlar. Laboratuvar şartlarında klavulanik asitle birlikte düşük oranda inhibe olmaktadır.

Ayrıca bu β -laktamazlar, C ya da A grubu β -laktamazlara amino asit seviyesinde %16 oranında yakınlık sergilerler. OXA genlerinin plazmid veya integronlar içerisinde mevcutluğu yayılmasını basitleştirmiştir (Walther-rasmussen ve Høiby, 2006).

OXA, GSBL gibi bazıları hem geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize ederken, hemde karbapenemleri hidroliz etmektedir. *A. baumannii*'de ilk belirlenen OXA karbapenemaz 1985' de İsveç'de izole edilmiş bir izolattan belirlenen OXA-23 karbapenemazdır (Brown ve Amyes, 2006).

1.12. Aminoglikozid Direnci

Aminoglikozitler, *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır ancak 1970'lerin sonlarından bu yana artan sayıda yüksek dirençli suşlar bildirilmiştir. *Acinetobacter* spp.'de bulunan aminoglikozid değiştirici enzimler tarafından antibiyotiğin hidroksil veya amino gruplarının değiştirilmesi ile aminoglikozid direnci meydana gelmektedir. Üç tane aminoglikozid farklılaştıran enzim tanımlanmıştır. Aminoglikozid asetiltransferaz (AAC) enzimleri aminoglikozidlerin amino bölümünü asetilasyona uğratmaktadır.

Aminoglikozid fosfotransferaz (APH) enzimi ise aminoglikozidlerin hidroksil bölümünü fosforilasyona uğratarak dirence sebep olurlar. Aminoglikozid nükleotidiltransferaz (ANT) enzimleri ise aminoglikozidlerin hidroksil grubunu adenile ederek aminoglikozidleri değiştirirler ve bu şekilde aminoglikozid direnci meydana gelir (Looveren vd., 2004). Bu enzimleri şifreleyen genler patojenlerin aralarında plazmid ve transpozonlarla dağılma yönelimindedirler (Dal vd., 2012).

Aminoglikozit değiştirici enzimler olan AME'lerin aminoglikozitlere direnci, *A. baumannii*'nin çok ilaca dirençli fenotipinde de istenmeyen bir özelliktir. 3 tür AME'nin tümü asetilleme, adenile etme ve fosforile edici AME'ler *A. baumannii*'de tanımlanmıştır (Bonomo ve Szabo, 2006).

1.13. Kinolon Direnci

1988 yılına kadar kinolonlar *Acinetobacter* suşlarında genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve aminoglikozitlerle karşılaştırıldığında çok daha iyi bir aktiviteye sahiptirler. Bu antibiyotiklere direnç klinik izolatlarda hızla meydana gelmiştir (Looveren vd., 2004). *A. baumannii*'nin kinolonlara spesifik direncinde ilacın önemli noktası, DNA giraz enziminde farklılığa sebep olan dönüşümlerdir. Bu dönüşümler, *gyrA* ve *parC* genlerindeki dönüşümleri barındırmaktadır (Dal vd., 2012).

A. baumannii'nin florokinololara direnci, sırasıyla *gyrA* veya *parC* genlerindeki mutasyonların neden olduğu DNA giraz veya topoizomeraz IV yapısındaki değişiklikler olarak belirlenmiştir, bu da sırasıyla enzim-DNA kompleksi için ilacın afinitesini düşürür. İkinci bir direnç mekanizması, hücre içi ilaç birikimini belirleyen kromozomal olarak kodlanmış ilaç akışı ve akış sistemi mutasyonlarını içerir. Bu mutasyonlar ya kinolon akışına aracılık eden spesifik dış zar proteinlerinin azalmış üretimine ya da aktif ilaç

tahliyesine yol açan bazı akış sistemlerinin aşırı ekspresyonuna neden olur (Looveren vd., 2004).

1.14. Tetrasiklin Direnci

Tetrasiklin, 30S ribozomal alt ünitesine bağlanarak etki eder ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açar. Tetrasikline dirençli bakteriler genellikle iki farklı direnç mekanizmasından birini ifade eder bunlardan ilki ilaca özgü akış pompa sistemleri diğeri de tetrasiklinin ribozomal hedef noktasında farklılığa sebep olan dönüşümlerdir (Looveren vd., 2004).

İlaca özgü akış pompa sistemleri içerisinde TetA ve TetB aktif pompa mekanizmaları bulunmakta ve TetA yalnızca tetrasiklin; TetB’ de tetrasiklin ve minosiklin direncine sebep olmaktadır. Tetrasiklinin ribozomal hedefinde değişikliğe sebep olan mutasyonlarda ise tet(M) geni ile şifrelenen proteinler, tetrasiklin, doksisisiklin ve minosiklinin ribozomdaki belirli kısımlarına bağlanabilmelerini durdurmaktadır (Dal vd., 2012).

1.15. Peptid Yapılı Antibiyotiklere Direnç

A. baumannii’de protein yapıda antimikrobiklerden polimiksin B ile polimiksin E (kolistin)’ye karşı meydana gelen direnç oluşumları tam anlamıyla bulunamamakla beraber iki mekanizma vurgulanmaktadır. Bu mekanizmalardan bir tanesi, *A. baumannii*’de protein yapıda olan antibiyotiklere direncin, dış katman lipopolisakkaritlerinde oluşan modifikasyonlardan sonra antibiyotiğin hedef bölgesine karşı oluşan ilginin düşmesiyle oluşması; bir diğeri ise dış katman porinlerinden OmpW paraleli porinlerin ekspresyon miktarının düşmesiyle meydana geldiği bildirilmektedir (Dal vd., 2012).

1.16. Trimetoprim Sülfametoksazol Direnci

Trimetoprim-sülfametoksazol üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın kullanılan bir antibiyotiktir (Kaya vd., 2006). *A. baumannii*’ de trimetoprim-sülfametoksazol direnci için integronların haricinde; integronlar sayesinde taşınabilen gac, sul, dhfr benzeri genlerin görev aldığı belirlenmiştir (Dal vd., 2012).

1.17. Kloramfenikol Direnci

Kloramfenikol, kullanımıyla ilişkili birçok olumsuz etki nedeniyle, artık insan tıbbında az miktarda kullanılmaktadır ve kullanımı veteriner hekimlikte de sınırlandırılmıştır (Poole, 2005).

A. baumannii'de kloramfenikole bağlı direnç oluşumlarından ilki antibiyotiğin modifikasyonuna sebep olan *caf* geni aracılığı ile şifrelenen enzimlerin meydana getirilmesi; bir diğeri ise ilaca spesifik *CmIA* aktif aktarım proteiniyle ilacın hücrenin dışına atımıdır (Dal, 2012).

1.18. İntegronlar ve Gen Kasetleri

İntegronlar, mobil gen kasetlerini tanıyan ve tutabilen bölge-spesifik rekombinasyon sisteminin bileşenleri şeklinde genetik belirleyiciler bulunduran DNA elementleridir. Genellikle integronlar tarafından yakalanan gen kasetlerinin, antimikrobikler ile dezenfektanlara direnci şifrelediği belirlenmiştir.

Acinetobacter çeşitlerinin klinik suşlarında da sınıf 1 ile sınıf 2 integronların fazla mevcut olduğu belirlenmiştir (Çiftci ve Aşık, 2011).

İntegronlar; tetrasiklinler, trimetoprim, aminoglikozidler, kloramfenikol ve hatta β -laktamlar benzeri antibiyotiklere direnç şifreleyen gen kasetlerini barındırabilme ya da bağlanma yoluyla bütün hale gelebilme yeteneklerine sahiptirler (Çolakoğlu vd., 2010). İntegronlar, birden fazla bakteriye entegre olan ayrıca bağlandığı bakterilerde tanınmayan DNA'yı ifade ederek horizontal gen aktarımına sebebiyet veren oluşumlardır (Usta vd., 2015).

İntegronların yalnız durumda hareket etme kabiliyetleri mevcut değildir ve ayrıca içerlerinde tek veya birden çok gen kaseti barındırabilirler. Bir patojende birçok integron görülebilir. Gen kasetlerinin düzeyi ile gen ifadesi, patojende mevcut integron miktarıyla ve 5' bölümünde mevcut genlerin transkripsiyonunu başlatan DNA parçası bölgelerinin etkili durumda bulunmasıyla alakalıdır.

İntegronlar, plazmid ya da transpozonların içerlerinde mevcut olduklarından ötürü bu integronlar bakteriler arasında, hemde integronların içerlerinde bulunan gen kasetleri integronlar arasında geçiş yapabilme yeteneklerine sahip olmaktadır. Bu olay, antibiyotik direnç belirleyicilerinin yaygınlaşmasına sebebiyet vermektedir (Mengeloğlu vd., 2014).

1.19. Bitki Ekstrelerinin Antibakteriyel Etkinliklerinin Önemi

Bitkilerin çoğu, insanlar üzerinde önemli biyolojik etkiye ve geniş çeşitliliğe sahip kimyasal madde bulundurlar. Sentezledikleri flavonoid, alkaloid, terpenoid, tanin, berberin, kinin ve emetinler gibi kimyasallar enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Son yıllarda çoklu antibiyotik direnci olan mikroorganizmaların artmasından dolayı bu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonun tedavi edilebilmesi gittikçe zorlaşmaktadır. Bilinen tüm antibiyotiklere direnç geliştiren bakterilerde, ilaç dirençliliği çoğalmakta ve yayılmaktadır. Bu sebeple ilaçlara alternatif olarak, tıbbi bitkilerin tercih edilmesi önerilmektedir (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013).

Çalışmada kullanılan; dut kurusu, zencefil, ligarba, kuşburnu, kantaron, goji bery, uduhindi, çörek otu ve ekinezya aktardan kuru ve öğütülmüş olarak satın alınmış ve bitkilerin metanol özütleri hazırlanmıştır.

1.19.1. *Morus alba* (Dut)

Moreceae ailesinden olan dut meyvesi, *Morus* cinsine üye olup ılıman veya sıcak iklim yerlerinde rahatlıkla gelişebilmektedir. Bu meyveler kış mevsimlerinde yapraklarını dökmekte ve çoğunlukla yuvarlak taç oluşturmaktadırlar. Bu bitkilerin filizleri parıldayan sarımtırak ve az tüylüdür, kesildiklerinde süt salgırlar (Şekil 1.2) (URL-2, 2019). Bu meyve türlerinin geneli belirli bölgelerde yetişirler ve bulundukları yerlerden yakın zamanlarda başka bölgelere taşındıkları zaman, taşındıkları bölgenin mevcut bitkisi haline dönüştüklerinden dolayı bunları gruplandırmak fazlasıyla güçtür (Edizer vd., 2016).

Türkiye’de özellikle Orta ve Doğu Anadolu’da yayılmış olarak mevcuttur. Dut farklı iklimlerde ve topraklarda yetişebilme yeteneğine sahiptir. Taşlık, nemsiz-fakir toprak üzerinde bile olsa yetişebilmektedirler. İçerisinde tuz bulunan sulara fazlasıyla dirençlidir. Dut ağaçlarının kendi yetiştiği bölgelerden götürülüp adaptasyonu gerçekleştirilerek, yetiştirildiği bölgelerin kendi bitkisi haline dönüşmüşlerdir (Şirin ve Gündüz, 2019).

Baş dönmesi, kulak uğultusu, uyku problemi, böbrek iltihabı, yüksek tansiyon, sinir zayıflığı, ağrı, akciğer iltihabı, öksürük, bronşit gibi hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılabilmektedirler (Türkoğlu vd., 2014).

İnsan bedeninin üretmediği yağ asitlerini bulundurlar. Var olan yağ asitleri sağlam hücre zarının şekil alması, beyin ile sinir sisteminin işlevlerinin düzenli olarak

alışabilmesi ve eikozanoid ismiyle bilinen hormona benzeyen ürünlerin oluşturulması için gerekmektedir (aęlar ve Demirci, 2017).



şekil 1. 2. *Morus alba* (Dut)

1.19.2. *Zingiber officinale* (Zencefil)

Bu bitki taze, kurutulmuş şekilde yenilebilen bir bitkidir. İngiliz bitki bilimci William Roscoe 1807 senesinde zencefili tanımlamıştır ayrıca *Z. officinale* olarak isimlendirmiştir. Bu bitkinin yurdu Güney Asya'dır (şekil 1.3) (URL-3, 2019). Günümüzde dünya genelinde birçok bölgede gelişmektedir. Yüzlerce yıldır in ile Hindistan'da yetiştirilmektedir (Kaplan, 2005).

Zencefil, dünya çapında bir gıda çeşnisi olarak kullanılan çok sevilen bir baharattır. Kore, in ve Japonya'da gastrointestinal bozukluklar, öksürük, bulantı, kusma, ağrı, soğuk algınlığı, ishal tedavisinde kullanılan bir halk ilacı olarak kullanılmıştır. Gingeroller, shogaoller ve diğer maddelerce zengin zencefil zleri son zamanlarda başlangıç ve ilerleme tedavi aşamalarında kansere müdahale edebilme kapasitelerinden dolayı önemli bir ilgi kazanmıştır (Karaboz, 2010).



şekil 1. 3. *Zingiber officinale* (Zencefil)

1.19.3. *Vaccinium myrtillus* (Yaban mersini-Ligarba)

Antosiyanin ile flavonoid yapısı beraber olacak şekilde sağlık açısından aktif faydaları çok olan meyvelerindendir (Şekil 1.4) (URL-4, 2019). Antibakteriyel tesirin haricinde bu meyvenin antioksidan ile antikarsinojen hususları tespit edilmiştir (Şengün ve Yücel, 2015).

Bu meyve kanser oluşumunda bedeni korumaya alan enzimleri aktifleştirmektedir. Kanı atıklardan arındırır, kalp damar hastalıklarının ilerlemeden tedavisini sağlar. Yaban mersini bağırsak metabolizmasını düzenler, kan şekeri ile kan kolesterolünü minimuma indirir. Karanlıkta görme kabiliyetini artırır, göz yorulmasını iyileştirir, miyopluk ile şeker hastalığından kaynaklı gözde görememe problemlerini önler (Çağlar ve Demirci, 2017).

Ülkemizde genellikle Doğu Karadeniz’de yetişir ve üzüksü yapıdadır. Fazla antioksidan kapasiteye sahip, fazla oranda fenolik madde barındırmaktadır. Bazı süreğen hastalıkları önleyici etkisinin, antioksidan aktivitelerinin fazlalığından dolayı olduğu söylenmektedir (Ceylan vd., 2017).



Şekil 1. 4. *Vaccinium myrtillus* (Yaban mersini
-Ligarba)

1.19.4. *Rosa canina* (Kuşburnu)

Rosaceae familyasına ve *Rosa* cinsine üye olan bir bitkidir. Asıl yetiştiği yer Batı Asya, Anadolu, Kuzey ile Orta Avrupa’dır. Bu bitki çalılık yapıdadır ve kış mevsiminde yaprak dökmektedir. 1,5-3,5 m boyunda diklemesine gelişir. Dalları çoğunlukla geriye kıvrıktır. Fiziksel yapı olarak şekli farklılık göstermektedir rengi ise sarı, kırmızı veya turuncu olabilmektedir (Şekil 1.5) (URL-5, 2019). Kuşburnu içerisinde karoten, B1, B2, E, K, vitaminleri bulunmaktadır (Koçan, 2010).

İnsanlara faydalı natürel antioksidanları içermesinden ötürü yakın zamanlarda ilgi altında olan bitki durumundadır. Kuşburnu içerisinde; mineraller, karotenoidler, tokoferol, bioflavonoidler, meyve asitleri, tanenler, pektinler, aminoasitler ile mühim yağlar mevcuttur (Özrenk vd., 2012).



Şekil 1. 5. *Rosa canina* (Kuşburnu)

1.19.5. *Hypericum perforatum* (Kantaron)

Hypericum cinsinin Hypericaceae familyasına ait dünya genelinde 350-400, ülkemizde de 70 değişik tür bulunmaktadır. Ilıman, tropikal iklimlerde en fazla yol kıyılarında, yeşillikli nehirlerin kıyılarında, özensiz tarlalarda yayılım göstermektedir (Şekil 1.6) (URL-6, 2019). Az asidik-nötr topraklar üzerinde çok güzel yetişirler. Eski Yunanlılardan bu yana yaralara iyi gelen özellikleri bilinmektedir. Anadolu'da da yapısından ötürü ve sağlığa çok iyi katkısından dolayı halk hekimliğinde tercih edilmektedir (Çakmak ve Bayram, 2003).

Geçmişten buyana yara iyileştirici yapısı sayesinde tercih edilen sarı kantaronun, bu yeteneği haricinde sakinleştirici, kurt temizleyici, depresyon önleyici özelliklerinde olduğu bildirilmektedir (Ceylan vd., 2005).

Eczabilimine katkı sağlayan birden fazla grup bileşen bulundurmaktadır. Bu bileşenler naftodiantronlar, floroglukinler, flavonoidler, xanthonesler ve tanenlerdir. Eczabilimi'nde fazlaca üstünde çalışılan bileşik naphthodianthronlardır (Kaçar ve Azkan, 2005).



Şekil 1. 6. *Hypericum perforatum* (Kantaron)

1.19.6. *Lycium barbarum* (Goji bery)

Bu bitki Solanaceae familyasına üye uzun senelik bitkilerdendir. Goji bery Çin'in Tibet kesiminde yetiştirilmektedir. Bu meyveler A, C, B kompleks ve E vitaminlerince verimlidir. Bunlar fazlaca aminoasit, antioksidan bileşikler (karotenoidler, zeaxanthin ile lutein benzeri), ayrıca Ca, K, Fe, Zn, Se benzeri mineraller içerirler (Yılmaz ve Kınay, 2016).

Goji meyvesi, geleneksel tıp da önemli bir role sahiptir. Goji meyvesi'nin değerli bileşenleri, zeaksantin ve karoten içeren renkli bileşenler ile sınırlı değildir. Polisakkaritleri ve bu gibi küçük molekülleri içerir bunlar betain, serebrosid, β -sitosterol, p-kumarik ve çeşitli vitaminler gibi moleküllerdir. Son zamanlarda, laboratuvarlarda nörodejeneratif hastalıklarda nöron kaybını önlemek için nöroprotektif etkilerini göstermiştir (Chang vd., 2008).

Goji meyvesi, antioksidan içeriği bakımından zengin bir meyve türüdür (Şekil 1.7) (URL-7, 2019). Çalışmaların çoğu goji bery'nin koruyucu fonksiyonunun, antioksidan etkilerinden kaynaklandığını vurgulamıştır (Endes vd., 2015).



Şekil 1. 7. *Lycium barbarum* (Goji bery)

1.19.7. *Aquilaria agallocha* (Udu hindi)

Aquilaria, Thymeleaceae familyasında ve Magnoliopsida sınıfında bir cinstir. Güneybatı Asya'ya özgüdür. Bu ağaç özellikle Endonezya, Tayland, Kamboçya, Laos, Malezya, Kuzey Hindistan, Philipines ve Borneo yağmur ormanlarında bulunur.

Udu hindi, Kuzey-Doğu Hindistan ve alt Burma'nın geniş yaprak dökmeyen bir ağacıdır (Şekil 1.8) (URL-8, 2019). Udu hindi bitkisinin benzen ekstreleri, merkezi sinir sistemindeki antidepresyon aktivitelerine sahiptir (Dash vd., 2008). Dünyanın en pahalı uçucu yağ veren ağaç türlerinden biridir. Odunda bulunan oleoresin, parfüm endüstrisinde ve tıpta yaygın olarak kullanılır (Tabin vd., 2009).

Yapılan çalışmalar, udu hindi'nin kayda değer antikanser aktivitesine sahip olduğunu bildirmiştir. Udu hindi'ye olan talebin artması, kimyasal maddenin çıkarılması için ağaç gövdesinin irrasyonel olarak kesilmesine yol açmıştır. Bu ağacın nesli tükenme tehlikesiyle sonuçlanmıştır. Udu hindi'deki fitokimyasalların varlığı ve türü hakkında ayrıntılı bir sistematik dokümantasyon yoktur (Dash vd., 2008).



Şekil 1. 8. *Aquilaria agallocha* (Udu hindi)

1.19.8. *Nigella sativa* (Çörek otu)

Ranunculacea familyasından *Nigella sativa* türüne üyedir. Tüketilen bölümü, kapsülünün içinde gelişen tohumudur (Şekil 1.9) (URL-9, 2019). Çörek otu, birçok Orta Doğu, Uzak Doğu topraklarında 2000 yıl gibi bir süre içerisinde fazlaca hastalık iyileştirmede tercih edilen faydalı bitki olmasının yanısıra, asıl etkili kristal bileşiği nigellon 1959'da izole edilmiştir (Kaya vd., 2003).

Bu bitki astım, hipertansiyon, diyabet, inflamasyon, bronşit, baş ağrısı, ateş, baş dönmesi ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi rahatsızlıklarda halk hekimliğinde doğal bir

ilaç olarak kullanılmıştır (Topal ve Çelebi, 2011). Türkiye'nin birçok yerinde yetiştirilmektedir. Yağının en önemli bileşeni tirokinondur (Işık vd., 2017).

Son senelerde Türkiye’de ve Ortadoğu’da alternatif tıpta fazlaca tercih edilen baharat olan çörek otu’nun etken bileşiği timokinonun, kanser önleyici özellikleri belirlenmiştir. Bu bitkinin tohumları ile yağı birden fazla sağlık probleminde tedavi edici olması ve farklı hastalık çeşitlerinin önlenmesinde etkili olması sebebiyle başarılı şekilde kaynak olabileceği düşünülmektedir (Gün, 2012).



Şekil 1. 9. *Nigella sativa* (Çörek otu)

1.19.9. *Echinacea purpurea* (Ekinezya)

Bu tür, Asteraceae familyasına üye senelik otsu bitkidir. Fiziksel olarak yaprakları ile gövdeleri az tüylüdür. Gövdesi silindire benzer şekildedir (Şekil 1.10) (URL-10, 2019). Gelişimini tamamlayan bir çiçeğin koruyucu tablası 250-300 tane tohum meydana getirebilir. Yaklaşık 5 mm uzunlukta olan tohumlar, 1.5 mm genişliğe sahiptir. 1000 tohum yükü ortalama 5-6 g’dır (Çelik ve Kan, 2019).

Ekinezyada yaygın olarak yetiştirilen üç tür vardır: *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia* ve *Echinacea pallida*. Günümüzde ekinezya, üst solunum yolu enfeksiyonları, ateş, idrar yolu enfeksiyonları, kronik öksürük üzerindeki immün uyarıcı etkilerine inanıldığı için popüler bir bitki haline gelmiştir (Uluişik ve Keskin, 2012).

Enfeksiyonlarla mücadele eden beyaz kan hücrelerinde artışa sebep olduğu ve bu sayede kendimizi savunabilme mekanizmamızı sağlamlaştırdığı belirlenen bu bitki, bugüne kadar tıp alanında tercih edilmiştir. Kuzey Amerika’dan tüm dünyaya dağılan bitki: Yaralar ile yanıkları tedavi edici, kabakulak, böcek ısırması, karın ile baş ağrısı, grip, kızamık gibi hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bunlar haricinde yılan ısırıkları gibi zehirleyici vakalarda panzehir şeklinde tercih edildiği araştırmacılar sayesinde

belirtilmiştir. Ekinezya cinsine üye bitkilerde sekonder metabolitler bulunmaktadır. En sık görüleni flavanoitler, alkilamidler, polisakkaritler, uçucu yağlar gibi etken bileşiklerdir (Çalışkan ve Odabaş, 2011).

Bu türlere üye bitkilerin uçucu yağ bileşenleri olan majör terpenik maddeler şunlardır: Germakren D, β -mirsen, α -pinen ile β -pinen dikkat çekmektedir. Bunlar haricinde karyofilen, karyofilen epoksit ile α -fellandren bu bitki türlerinin uçucu yağlarının içerisinde mevcut olabilen başlıca terpenik bileşiklerdir (Çelik ve Kan, 2019).



Şekil 1. 10. *Echinacea purpurea* (Ekinezya)

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Çalışmada Kullanılan Alet ve Ekipmanlar

Çalışmada kullanılan, Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü Laboratuvarında bulunan cihazlar şunlardır:

- Termal döngü cihazı (Thermo scientific, USA),
- Çalkalayıcı inkübatör (Shel Lab, USA),
- Etüv (Daihan, Türkiye),
- Steril Kabin,
- Santrifüj (Allegra, Germany),
- Manyetik karıştırıcı (IKA RH Basic 2, Germany),
- Vorteks (Heidolph, Germany),
- Hassas terazi (Kern ABJ-NM/ABS-N, England),
- Buz makinesi (Scotsman Ice, Italia),
- Elektroforez tankı (Scie-Plas HU10 Mini, England),
- Elektroforez Güç Kaynağı (BIO-RAD, USA),
- UV illüminatör (Herolab, Germany),
- Mikrodalga fırın (Altus, Türkiye),
- Buzdolabı (Beko, Türkiye),
- Distile su cihazı (mes, Türkiye),
- Diktip otoklav (Hirayama, Japan),
- Thermo-Shaker inkübatör (Thermo Scientific, USA),
- Otomatik pipetler (Eppendorf, Germany).

Genetik ve Biyomühensilik Laboratuvarında bulunan erlenmayer, beher, petri, mezür, jel dökme tepsisi ve tarak, öze, deney tüpü, tüplük, eküvyon çubuğu kullanıldı.

Çalışmada kullanılan Gıda Mühendisliği Laboratuvarında bulunan cihazlar şunlardır:

- Rotary evaporatör (Heidolph, Germany),
- Ultrasonik banyo (Bandelin, Germany),

- Rondo (Waring, USA).

Bunlar haricinde laboratuvarında bulunan filtre kağıtları, parafilm, amber renkli cam şişe (siyah vida kapaklı) kullanıldı.

2.1.2. Kimyasallar, Enzimler, Kitler ve Vektörler

Kullanılan kimyasallar şunlardır:

Agaroz (Sigma, USA), Agar (Liofilchem, Italy), Gliserol (ADR), dNTP (Solis Biodyn) $MgCl_2$ (GeneON), Buffer (GeneON), Etidyum bromür (PanReac AppliChem, Germany), Etanol (Alkomed, Türkiye), Tripton (Pronadisa, Spain), Maya özütü (Lab M, United Kingdom), DNA ladder (Promega), Ampisilin, NaCl, KCl, Tris, EDTA, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (Sigma), KCO_2CH_3 (Sigma), IPTG (Sigma), X-gal (Sigma).

Kullanılan enzimler şunlardır:

Taq DNA polimeraz (GeneON).

Kullanılan kitler ve vektörler şunlardır:

Plazmid DNA izolasyon kiti (Thermo Fisher Scientific, ABD), pGEM-T Easy klonlama kiti kullanıldı.

2.1.3. Çözeltiler, Tampon Solüsyonlar ve Besiyerlerinin Hazırlanması

Deneyler sırasında kullanılan çözelti ve tamponların isimleri ve bileşenleri Tablo 2.1 de belirtilmiştir.

Tablo 2. 1. Çözelti, Tampon ve Besiyerlerinin Hazırlanması

Çözeltiler, Tampon Solüsyonları ve Besiyerleri	Bileşenleri
1X TAE	20 ml 50X TAE, 980 ml saf su
%1 Agaroz jel	0.7 g agaroz, 70 ml 1X TAE, 5 µl etidyum bromür
dNTP	Stok dNTP'den 50 µl, 950 µl steril deiyonize su
FSB (Frozen Storage Buffer)	50 mM CaCl ₂ .2H ₂ O, %10 gliserol, 1 M KCO ₂ CH ₃ , 100 mM KCl, 50 ml saf su. pH'ı HCl kullanılarak 6.2 olacak şekilde hazırlandı. Son hacim 100 ml'ye tamamlandı.
Primer	Stok çözeltiden 10 µl, 90 µl steril saf su. Son konsantrasyon 10 pmol/µl.
LB (Luria-Bertani) agar	10 tripton, 5 g maya özütü, 5 g NaCl, 15 g agar, 1000 mL saf su.
Ampisilinli LB (Luria-Bertani)	10 g tripton, 5 g maya özütü, 5 g NaCl, 1000 mL saf su, sıcaklık 55°C'ye düştükten sonra 1000 µl ampisilin.
LB (Luria-Bertani)	10 g tripton, 5 g maya özütü, 5 g NaCl, 1000 mL saf su
EMB	36 g EMB, 1000 ml saf su

2.2. Yöntem

2.2.1. *A. baumannii* İzolatlarının Temini ve Antibiyotik Duyarlılığının Tanımlanması

Bu çalışmada Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesinin yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların klinik örneklerinden (trakeal aspirat, kan, idrar, bronkoalveolar lavaj) 41 *A. baumannii* izolatı izole edildi ve direnç genleri araştırıldı. Klinik izolatların antibiyogramları Vitek 2 Kompakt otomatize sistemi (bioMerieux, Craponne, Fransa) ile çalışılmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testi için kullanılan antibiyotikler; piperasilin, trimetoprim-sulfametoksazol, seftazidim, imipenem, meropenem, gentamisin, netilmisin, tobramisin,

tigesiklin, piperasilin-tazobaktam, kolistin, levofloksasin dir. VITEK 2 Kompakt sistemi ile isolatların antibakteriyel duyarlılıkları tespit edilmiştir ve sonuçlar Avrupa Klinik Sınır Değer Tablosuna EUCAST 2017 standartlarına göre belirlenmiştir.

2.2.2. *A. baumannii* İzolatlarının Stoklanması ve DNA İzolasyonu

A. baumannii isolatlarından birer koloni seçilerek EMB besiyerine tek koloni düşürme yöntemiyle ekimi yapıldı daha sonra 37°C etüv içerisinde 16 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 3 ml LB sıvı besiyerine tek koloni alınarak ekildi sonra gece boyu 37°C’de çalkalamalı inkübatörde üretildi.

Stoklama işlemi için üretilen bakteriyel süspansiyonların 800’er µl’si alındı ve %20’lik gliserol stoklar hazırlandı stoklar -20°C’de saklandı. DNA izolasyonu için kaynatma DNA metodu kullanıldı. Öncelikle elde edilen 3 ml’lik gece kültürü eppendorf tüplere aktararak 10.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi. Daha sonra pellet kısmına 1000 µl saf su eklenerek vortekslendi ve tekrar 10.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi. Tekrar pellet kısmına 1000 µl saf su eklendi ve vortekslendi. Örnekler 100°C’de 10 dk kaynatıldı ve tekrar 10.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi ve tüpün üst kısmından 500 µl DNA alınıp yeni tüplere eklenerek PZR reaksiyonlarında kullanıldı.

2.2.3. β-laktamaz Direnç Genlerinin ve Sınıf 1 İntegronların PZR Yöntemiyle Varlığının Araştırılması

A. baumannii suşlarında antibiyotik direnç genlerinin ve sınıf 1 integronların varlığının belirlenmesi PZR yöntemiyle gerçekleştirildi. Standart PZR reaksiyonu 1,5 ünite Taq DNA polimeraz (GeneON), 5 µl genomik DNA, 10 µl DNA polimeraz tamponu, 4 µl 2.5 mM her bir dNTP, 2 µl her bir primer stoku (20 pmol/µl) (Sentegen), 3 µl 25 mM MgCl₂ ve son hacim steril deiyonize su ile 50 µl’ye tamamlanarak hazırlandı.

Amplifikasyon döğü şartları: *bla*_{OXA} genleri için ön denatürasyon 94°C’de 3 dk, denatürasyon 94°C’de 25 sn, bağlanma 52°C’de 40 sn, uzama 72°C’de 50 sn ve son sentez 72°C’de 5 dk olacak şekilde uygulandı. Sınıf 1 integronlar için ön denatürasyon 94°C’de 2dk, denatürasyon 94°C’de 45sn, bağlanma 56°C’de 1 dk, uzama 72°C’de 3 dk ve son sentez 72°C’de 5 dk da gerçekleştirildi.

*bla*_{IMP} ve *bla*_{GES} genleri için ön denatürasyon 95°C’de 5 dk, denatürasyon 95°C’de 45 sn, bağlanma 56°C’de 45 sn, uzama 72°C’de 3 dk ve son sentez 72°C’de 5 dk da

gerçekleştirildi. *bla_{VIM}* geni için ön denatürasyon 95°C’de 5 dk, denatürasyon 95°C’de 45 sn, bağlanma 58°C’de 45 sn, uzama 72°C’de 3 dk ve son sentez 72°C’de 5 dk da gerçekleştirildi.

bla_{NDM} geni için ön denatürasyon 95°C’de 5 dk, denatürasyon 95°C’de 45 sn, bağlanma 57°C’de 45 sn, uzama 72°C’de 3 dk ve son sentez 72°C’de 5 dk da gerçekleştirildi. *bla_{CTX-M}* genleri için ön denatürasyon 94°C’de 10 dk, denatürasyon 94°C’de 40 sn, bağlanma 60°C’de 40 sn, uzama 72°C’de 1 dk ve son sentez 72°C’de 7 dk da gerçekleştirildi. PZR amplifikasyon için kullanılan primerler Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. β -laktamaz direnç genlerini ve sınıf 1 integronları belirlemek için kullanılan primerler

Primer		Sekans (5’-3)’	Ürün (bp)	Kaynak
Sınıf 1 İntegron	F R	5’CS:5’-GGCATCCAAGCAGCAAG-3’ 3’CS:5’-AAGCAGACTT ACCTGA-3’	Değişken	Çiçek vd., 2013
CTX-M-1	F R	GCGTGATACCACTTCACCTC TGAAGTAAGTGACCAGAATC	260	Xu vd., 2005
CTX-M2	F R	TGATACCACCACGCCGCTC TATTGCATCAGAAACCGTGGG	341	Xu vd., 2005
OXA-23	F R	GATCGGATTGGAGAACCAGA ATTTCTGACCGCATTTCCAT	501	Woodford vd., 2006
OXA-51	F R	TAATGCTTTGATCGGCCTTG TGGATTGCACTTCATCTTGG	353	Woodford vd., 2006
OXA-58	F R	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG CCCCTCTGCGCTCTACATAC	599	Woodford vd., 2006
GES	F R	ATGCGCTTCATTACGCAC CTATTTGTCCGTGCTCAGGA	863	Moubareck vd., 2009
VIM	F R	ATTGGTCTATTTGACCGCGTC TGCTACTCAACGACTGAGCG	780	Jeon vd., 2005
IMP	F R	CATGGTTTGGTGGTTCTTGT ATAATTTGGCGGACTTTGGC	488	Jeon vd., 2005
NDM	F R	GAGATTGCCGAGCGACTTG CGAATGTCTGGCAGCACACTT	457	Chihara vd., 2011

2.2.4 Agaroz Jel Elektroforezi ve Görüntülenmesi

PZR ürünlerini değerlendirmek için agaroz jel elektroforezi yapıp görüntülendi. Öncelikle %1 lik agaroz jel, 0.7 g agaroz 70 ml 1X TAE olacak şekilde hazırlandı PZR örneklerinden 5 µl alınarak 4 µl yükleme tamponu ile karıştırıldı ve jeldeki kuyucuklara yüklendi. Birinci kuyucuğa 3 µl DNA ladder (Promega) yüklendi. PZR örnekleri 90-100 voltta markır tamamen açılana dek yürütüldü. Jel UV' de gözlemlendi.

2.2.5. Kompetent Hücrelerin Hazırlanması

LB besiyerine 3 ml *E.coli DH5α* stoğundan ekildi ve 37°C de 1 gece inkübasyona bırakıldı. Gece kültüründen 100 µl alınıp 30 ml'lik LB besiyerine ekimi yapıldı ve çalkalamalı etüvde OD600=0,4'e ulaşınca 30 dk büyütüldü. Çalkalamalı etüvden alındıktan sonra iki falkon tüpe bölündü ve 10-15 dk buz üzerinde bekletildi. Daha sonra 4500 rpm'de 4°C'de 5 dk santrifüj yapıldı süpernatant kısmı atıldı. Pellet 7.5 ml soğuk FSB'de çözüldü. 2 saat buz üzerinde bekletildi ve tekrar 4°C'de 4500 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı atıldı ve pellet 2 ml soğuk FSB (Frozen storage buffer)'de çözüldü. Hazırlanan hücreler steril ependorflara bölünerek kullanıldı.

2.2.6. PZR İşlemi Sonrası Pozitif Örneklerin pGEM-T Easy Vektörüne Klonlanması

PZR işlemleri sonucu elde edilen ürünlerin pGEM-T Easy vektörüne ligasyonu sağlandı. Ligasyon reaksiyonu hazırlanırken 4 µl hacimde 0.2 µl pGEM-T easy (10 ng) vektörü, 2 µl 2X T4 ligasyon tamponu, 0.2 µl T4 DNA ligaz ve 1.6 µl PZR ürünü de eklendi ve 4 µl hacimde hazırlanan ligasyon ürünü 16°C'de 16 saat bekletildi.

PZR ürününü bulunduran pGEM-T easy vektörünün 4 µl'si, *E. coli DH5α* kompetent hücrelerine kimyasal yollarla transforme edildi. Transferlerin seçimi mavi-beyaz koloni tekniğine göre uygulandı. Bunun için AMP'li LB agar üzerine 40 µl IPTG ve 40 µl X-gal yayıldı. Daha sonra hücreler bu petriler üzerine yayıldı ve 37°C'de gece boyu bekletildi. Petrilerde oluşan mavi-beyaz kolonilerden beyaz kolonilerin seçimi yapıldı.

2.2.7. Plazmid İzolasyonu

Her koloni için ayrı tüplere 3 ml AMP’li LB besiyeri koyuldu ve pens ucuyla tutulan pipet ucu yardımıyla seçimi yapılan koloniler tüpler içine ekildi. 37°C’de 16 saat üretildi. Üretme işleminden sonra eppendorf tüplere aktarıldı. Kùltürler 12.000 rpm’de 2 dk santrifüj edildi ve bakteri pelletinden GeneJET Plazmid Miniprep kitindeki protokole göre plazmid DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen plazmid DNA’lar %1’lik agaroz jelde yürütüldü, pozitif olarak değeriendirilen örnekler Sentebiolab (Ankara/Türkiye)’ e DNA dizi analizine gönderildi.

2.2.8. Sekans Sonuçlarının Değeriendirilmesi

DNA dizi analizi için Sentebiolab’a gönderilen örneklerin sonucu Expasy Translate Tool ve Blast programları kullanılarak değeriendirildi.

2.2.9. Çalışmada Kullanılan Bitkilerin Temin Edilmesi

Çalışmada tercih edilen bitkiler Trabzon ilinde aktardan kuru ve öğütölmüş olarak satın alınmıştır. Çalışmada kullanılan bitkiler seçilirken literatür de sıklıkla çalışılan, çeşitli antimikrobiyal aktiviteye sahip olan ve farklı amaçlar için halk arasında yaygın olarak tüketilen bitkiler tercih edilmiştir.

2.2.10. Çalışmada Kullanılan Bitkiler ve Özellikleri

PZR yöntemi ile dirençli oldukları tespit edilen izolatlar üzerinde inhibe edici etkileri incelenen bitkiler ve latince adları Tablo 2.3 de verilmiştir.

Tablo 2. 3. Çalışmada Kullanılan Bitkiler ve Latince Adları

Bitki Adları	Latince Adları
Dut	<i>Morus alba</i>
Zencefil	<i>Zingiber officinale</i>
Yaban mersini-Ligarba	<i>Vaccinium myrtillus</i>

Tablo 2.3. (Devamı)

Kuşburnu	<i>Rosa canina</i>
Kantaron	<i>Hypericum perforatum L.</i>
Goji bery	<i>Lycium barbarum</i>
Udu hindi	<i>Aquilaria agallocha</i>
Çörek otu	<i>Nigella sativa</i>
Ekinezya	<i>Echinacea purpurea</i>

2.2.11. Bitki Özütlerinin MİK Değerlerinin Araştırıldığı *A. baumannii* İzolatları

Yapılan çalışmada 41 *A. baumannii* izolatının antibiyotik direnç profili ve taşıdığı antibiyotik direnç genleri belirlendi. Bu doğrultu da 41 izolat arasında taşıdığı direnç genlerine göre 6 farklı suş çalışmada kullanıldı bunlar: AB38, AB43, AB45, AB46, AB59, AB69'dur.

2.2.12. Bitki Özütlerinin Hazırlanması

Kullanılan bitkiler aktardan kuru ve öğütülmüş olarak satın alınmıştır. Numunelerin her birinin tamamen ve aynı şekilde kuruluğundan emin olabilmek için, aralıklarla tartım alınarak 7 gün etüvde tamamen kurutulmuştur. Daha sonra toz halindeki bitkilerin her birinden 10'ar g alınarak 100 mL çözücü (metanol) ile iki saat manyetik karıştırıcı kullanılarak ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Ekstraksiyon işlemi sonunda bitki özütleri önce mavi bantlı süzgeç kağıdından, ikinci aşamada ise 0.25 µM'lık filtrelerden süzüldü.

Berrak hale getirilen bitki özütleri cam balonlara alınarak rotary evaporatörde çözücüleri tamamen uçurulup, her biri belirli hacimlerde metanol ile çözülerek konsantrasyonları belirlendi. Özütler analiz yapılana kadar serin ve karanlık bir ortamda bekletildi. Özütlerin konsantrasyonları: Dut 100 mg\ml, Zencefil 60 mg\ml, Yaban mersini-Ligarba 80 mg\ml, Kuşburnu 70 mg\ml, Kantaron 80 mg\ml, Goji bery 140mg\ml, Udu hindi 100 mg\ml, Çörek otu 40 mg\ml, Ekinezya 18mg\ml'dir.

2.2.13. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Bitki Özütlerinin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

Çalışmada kullanılan bitki özütlerinin MİK değerlerinin belirlenmesi için sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Deneyler 96 kuyucuklu plakalar kullanılarak üç tekrarlı halinde gerçekleştirildi. 12. kuyucuğa kadar her kuyucuğa 50 µl LB besiyeri eklendi. Sadece 12. kuyucuğa toplamda 100 µl olacak şekilde LB besiyeri eklendi. 12. kuyucuk sterilit kontrolü olarak değerlendirildi. 1. kuyucuğa kullanılacak bitki özütlerinden 50 µl eklendi ve 10. kuyucuğa kadar seri dilüsyon yapıldı.

10. kuyucukta pipetaj yapıldıktan sonra 50 µl çekilip pipetle birlikte çöpe atıldı. Daha sonra *A. baumannii* bakteri izolatından 11. kuyucuğa kadar her kuyucuğa 50 µl aktarıldı. 11. kuyucuk büyüme kontrolü olarak değerlendirildi. Plakeler 37°C'de inkübe edildi. Büyümenin gözlemlendiği ilk kuyucuktaki konsantrasyon bitki özütlerinin MİK değerleri olarak belirlendi.

3. BULGULAR

3.1. İzolatların Antibiyotik Duyarlılıkları

Yapılan çalışmada Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların çeşitli klinik örneklerinden (trakeal aspirat, kan, idrar, bronkoalveolar lavaj) izole edilen 41 *A. baumannii* izolatı tanımlanmıştır.

İzolatların; Piperasilin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Seftazidim, İmipenem, Meropenem, Gentamisin, Netilmisin, Tobramisin, Tigesiklin, Piperasilin-tazobaktam, Kolistin, Levofloksasin antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları VITEK 2 Kompakt otomatize sistemi kullanılarak belirlendi.

3.2. *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

41 *A. baumannii* izolatının piperasilin ve levofloksasine karşı tamamının dirençli olduğu tespit edildi. Seftazidim, imipenem, meropenem ve piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerine karşı 40 izolatta direnç oranı (%97.3) olarak tespit edildi. Trimetoprim-sulfametoksazol'a karşı 35 izolatta direnç oranı (%83.78) olarak tespit edildi. Gentamisin ve Netilmisine karşı 25 izolatta direnç oranı (%62.16) olarak belirlendi. Tobramisine karşı 27 izolatta direnç oranı (%67.57) olarak belirlendi. Tigesiklin ve kolistine karşı tüm izolatların duyarlı olduğu belirlendi. *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 3.1 de verilmiştir.

Tablo 3.1. İzolatların Antibiyotik Direnç Oranları

Antibiyotik	S (%/n)	I (%/n)	R (%/n)
PIP	-	-	%100(41)
SXT	%13.51(5)	%2.7(1)	%83.78(35)
CAZ	-	%2.7(1)	%97.3(40)
IMP	%2.7(1)	-	%97.3(40)
MEM	%2.7(1)	-	%97.3(40)
GN	%24.32(10)	%13.51(6)	%62.16(25)

Tablo 3.1. (Devamı)

NET	%27.03(11)	%10.81(5)	%62.16(25)
TOB	%32.43(13)	-	%67.57(27)
TIG(N=35)	%20(8)	%80(30)	-
TZP	-	%2.7(1)	%97.3(40)
COL	%97.3(40)	%2.7(1)	-
LEV	-	-	%100(41)

S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, R: Dirençli, n: İzolat sayısı
(PİP: Piperasilin, SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol, CAZ: Seftazidim, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, GN: Gentamisin, NET: Netilmisin, TOB: Tobramisin, TIG: Tigesiklin, TZP: Piperasilin-tazobaktam, COL: Kolistin, LEV: Levofloksasin).

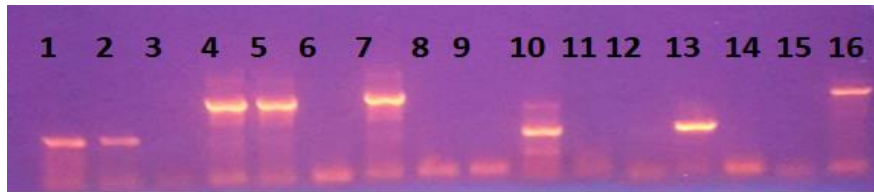
3.3. β -Laktamaz Genlerinin PZR ile Belirlenmesi

41 *A. baumannii* suşunda; Sınıf 1 İntegron, CTX-M-1, CTX-M-2, OXA-23, OXA-51, OXA-58, GES, VIM, IMP, NDM genlerinin varlığı araştırıldı.

Sınıf A β -laktamaz genlerinden *bla*_{CTXM-1} 36 izolatta (%87.8), *bla*_{CTXM-2} 18 izolatta (%43) ve *bla*_{GES} 1 izolatta görüldü. *bla*_{OXA-51} geni *A. baumannii* izolatlarının tanımlanmasını sağlamaktadır. Çalışmadaki izolatların tamamında *bla*_{OXA-51} geni tespit edildi. Araştırılan Metallo β -laktamaz genlerinin (*bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}) ve Sınıf D β -laktamaz kodlayan *bla*_{OXA-58} geni hiçbir örnekte görülmedi.

3.3.1. Sınıf 1 İntegronların PZR ile Belirlenmesi

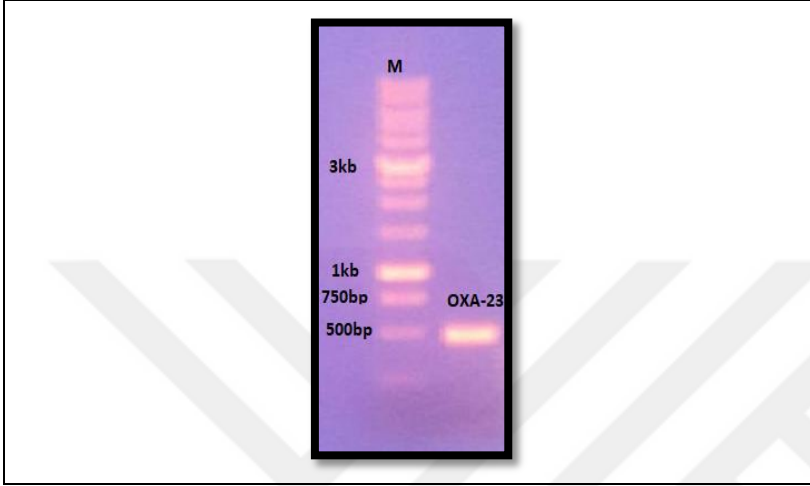
Sınıf 1 integronlara özgül primer çiftleri kullanılarak yapılan PZR sonucunda 34 *A. baumannii* izolatının sınıf 1 integron taşıdığı tespit edildi. Şekil 3.1 de görüldüğü gibi pozitif örnekler:1,2,4,5,7,10,13,16'dır.



Şekil 3.1. Sınıf 1 integronların pozitif örneklerinin jel görüntüleri.

3.3.2. *bla*_{OXA-23} Geninin PZR ile Belirlenmesi

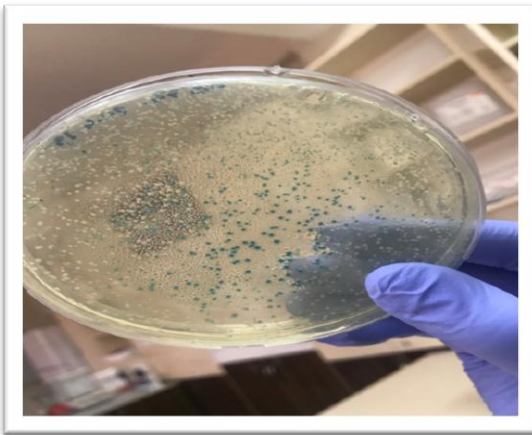
*bla*_{OXA-23} genlerine özgül primer çiftleri kullanılarak yapılan PZR sonucunda 38 izolatta *bla*_{OXA-23} (%92,6) sınıf D β-Laktamaz geni tespit edildi. 501 bp büyüklüğünde PZR ürünü DNA markır ile yürütülerek UV altında görüntüsü alındı (Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. β-laktamaz direnç genlerinden *bla*_{OXA-23}'ün DNA markır ile jeldeki görüntüsü, **M**: Markır.

3.4. *bla*_{OXA-23} Geninin pGEM-T Easy Vektörüne Klonlanması

*bla*_{OXA-23} geni pGEM-T easy vektörüne ligasyonu gerçekleştirildikten sonra *E.coli* DH5α hücrelerine aktarıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Transformasyon sonrası petride mavi-beyaz koloni oluşumu

3.5. Transformasyon Sonrası Plazmid İzolasyonu

GeneJET Plazmid Miniprep kitindeki protokole göre plazmid DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen plazmid DNA lar %1'lik agaroz jelde yürütüldü (Şekil 3.4).



Şekil 3. 4. Plazmid DNA izolasyonu sonrası jel görüntüsü
(1: Mavi koloniden izole edilen plazmid, 2: OXA-23 genini bulunduran plazmid)

3.6. Tespit Edilen β -Laktamaz Direnç Genlerinden *bla*_{OXA-23} Geninin Baz Dizini Analizi

Pozitif olarak değerlendirilen plazmid DNA'lar Sentebiolab'a (Ankara/Türkiye) DNA baz dizini analizi için gönderildi. Elde edilen sonuçlar Expasy Translate Tool ve Blast programları kullanılarak değerlendirildi. *bla*_{OXA-23} geninin nükleotid sırası Şekil 3.5 de gösterilmiştir.

```
GATCGGATTGGAGAACCAGAAAACGGATATTAATGAAATATTTAAATGGAAGGGCGAGAAAAGGTCATTTAC
CCCTTGGGAAAAAGACATGACACTAGGAGAAGCCATGAAGCTTTCTGCAGTCCCAGTCTATCAGGAACCTTGC
GCGACGTATCGGTCTTGATCTCATGCCAAAAGAAGTAAAACGTATTGGTTTCCGTAATGCTGAAATTGGACC
GCCGGTTGAAAATTTCTGGTTTGGGAAGACCATTAAAGGTTACGCCTATTCAAGAGGTAGAGTTTGTTCCTCA
ATTAGCACATACACAGCTTCCATTTAGGGAAAAAGTGCAGGCTAATGTAAAAAATATGCTTCTTTTAGAAGA
GAGTAATGGCTACAAAATTTTGGAAAGACTGGTTGGGCAAGGGATATAAAACCACAAGTGGGCTGGTTGAC
CGGCTGGGTTGAGCAGCCAGATGGAAAAATTGTCGCTTTTGCATTAAATATGGAATGCGGTCAGAAAT
```

Şekil 3. 5. *bla*_{OXA-23} geninin nükleotid sırası

3.7. Bazı Bitki Özütlерinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Çok İlacaya Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatları Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Çalışmada kullanılan dut kurusu, zencefil, ligarba, kuşburnu, kantaron, goji bery, uduhindi, çörek otu ve ekinezya aktardan kuru ve öğütölmüş olarak satın alındı ve bitkilerin metanol özütleri hazırlandı. Bu bitkilerin, antibiyotik direnç profili ve taşıdığı antibiyotik direnç genleri belirlenmiş olan 6 farklı dirençli izolat (AB38, AB43, AB45, AB46, AB59, AB69) üzerindeki etkileri incelendi.

Yapılan çalışma sonucunda; udu hindi ve yaban mersini özütlерinin hiçbir suşu inhibe etmediğı göröldü. Çörek otu metanol özütlünün tüm suşlara karşı MİK değерleri 20 mg/ml olarak belirlendi. Goji bery bitki özütlünün AB38, AB43, AB46, AB59 suşlarına karşı MİK değeri 35 mg/ml ve AB45, AB69 suşlarına karşı MİK değерleri ise 17.5 mg/ml olduğı tespit edildi.

En düşük MİK değерine ekinezya'nın sahip olduğı tespit edildi. Ekinezya metanol özütlünün MİK değeri AB38 ve AB45 için 2.75 mg/ml, AB43 ve AB46 için ise 2.25 mg/ml olarak belirlendi.

Kantaron özütlünün AB38, AB43, AB45 izolatlarına karşı MİK değeri 10 mg/ml şeklinde bulundu ancak diğер suşları inhibe etmediğı tespit edildi. Zencefil özütlünün AB38, AB45 suşlarına karşı MİK değерleri 30 mg/ml şeklinde belirlendi ve AB46, AB59 suşlarına karşı ise MİK değерleri 15 mg/ml şeklinde bulundu.

Dut bitkisinin metanol özütlünün AB38, AB43, AB45 izolatlarına karşı MİK değерleri sırasıyla 12.5 mg/ml, 50 mg/ml ve 25 mg/ml olarak belirlendi. Kuşburnu metanol özütlü çalışılan izolatlar arasında yalnız AB38'in büyümesini inhibe ettiğı belirlendi.

İzolatların taşıdıkları direnç genleri ve özütlерin izolatlar üzerindeki MİK değерleri Tablo 3.2 de gösterildi.

Tablo 3. 2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenen Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları

Bakteri Numaraları	İzolatların Taşıdığı Direnç genleri	Çalışma da Kullanılan Bitki Özütleri								
		Udu hindi	Çörek otu	Goji bery	Kantaron	Zencefil	Dut	Kuşburnu	Yaban mersini-Ligarba	Ekinezya
AB38	Sınıf 1 integron, OXA-51, OXA-23	_____	20 mg\ml	35 mg\ml	10 mg\ml	30 mg\ml	12.5 mg\ml	35 mg\ml	_____	2.75 mg\ml
AB43	Sınıf 1 integron, OXA-51, OXA-23, CTX-M1, CTX-M2	_____	20 mg\ml	35 mg\ml	10 mg\ml	_____	50 mg\ml	_____	_____	2.25 mg\ml
AB45	Sınıf 1 integron, OXA-51, OXA-23, CTX-M1, CTX-M2	_____	20 mg\ml	17.5 mg\ml	10 mg\ml	30 mg\ml	25 mg\ml	_____	_____	2.75 mg\ml
AB46	OXA-51, OXA-23, CTX-M2	_____	20 mg\ml	35 mg\ml	_____	15 mg\ml	_____	_____	_____	2.25 mg\ml
AB59	OXA-51, OXA-23, CTX-M1	_____	20 mg\ml	35 mg\ml	_____	15 mg\ml	_____	_____	_____	_____
AB69	Sınıf 1 integron, OXA-51, CTX-M1	_____	20 mg\ml	17.5 mg\ml	_____	_____	_____	_____	_____	_____

4. TARTIŞMA

A. baumannii genellikle yoğun bakım ünitelerinde rastlanan nozokomiyal enfeksiyonlardan çok fazla izole edilen gram negatif bakterilerdendir. Yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastaların genellikle geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri görmeleri *A. baumannii* izolatlarının hastanelerin çoğunlukla bu bölümlerinden izole edilmesine sebebiyet vermektedir. *Acinetobacter* türleri hastane enfeksiyonlarının %3-20'sini oluşturmaktadır (Gözütok vd., 2013).

A. baumannii patojenlerinin geneli hastanede yatan hastaların solunum yollarından izole edilmektedir. *A. baumannii* enfeksiyonları, kritik hastalarda meydana gelen hasta ölümlerindeki artışa sebep olmaktadır. Birçok çalışma *A. baumannii*'nin yüksek düzeyde çoklu ilaca direncinin bulunduğunu göstermiştir (Almasaudi, 2018).

A. baumannii'nin florokinolonlar, karbapenemler ve aminoglikozitlere karşı hızla direnç gelişimi gösterdiği bilinmektedir. Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları ile tüm dünya genelinde sık şekilde karşılaşılmasıyla birlikte iyileştirme yollarında kolistin ve tigesiklin düşünülmüştür. Fakat incelenen çalışmalarda tigesiklinin, gereken etkiyi gösteremediği belirlenmiştir. Antibiyotiklerin birleşimiyle denenen tedavilerde karbapenemler gibi bakteri hücre duvarına etkileşimi olabilen antibiyotikler haricinde, çoğunlukla rifampin ile sulbaktam da kullanılmaktadır (Sezer vd., 2017).

A. baumannii suşlarının neden olduğu önemli sayıda *Acinetobacter* nozokomiyal enfeksiyon salgını rapor edilmiştir (Berezin ve Towner, 1996). *Acinetobacter* spp. Artan antimikrobiyal çoklu direnç ile karakterize olan önemli bir patojen olarak bildirilmektedir (Giamarellou vd., 2008). 2010-2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada imipenem'e %87 meropenem'e %87 oranında direnç saptanmıştır (Yolbaş vd., 2013). 2014 yılında yapılan çalışmalardan birinde 212 *A. baumannii* suşunun karbapenemlere (>%80) dirençli oldukları tespit edilmiştir (Atasoy vd., 2014). 2014 yılında Keskin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada imipenem'e %91.5 ve meropenem'e %92 oranında direnç saptamışlardır (Keskin vd., 2014). Bu çalışmada incelenen 41 *A. baumannii* suşunda diğer çalışmalara benzer şekilde karbapenem direnci (meropenem %97.3 ve imipenem %97.3) yüksek oranda gözlemlendi.

Lolans ve arkadaşlarının 2006 da yaptıkları bir çalışmada, OXA β -laktamazların *A. baumannii*'de karbapenem direncine katkıda bulunduğunun giderek artan küresel bir kabul olduğunu bildirmişlerdir (Lolans vd., 2006). OXA23, OXA-24, OXA-58 tip sınıf D karbapenamazlar ve doğal oksasilinaz (OXA-51)'in fazla üretimi *A. baumannii*'de kazanılmış karbapenem direncinden sorumludur (Gür ve Durupınar, 2016). 2017 yılında yapılan bir çalışmada, *bla*_{OXA-23} 95 suşta (%94) tespit edilmiştir (Ning vd., 2017). 2012 yılında yapılan bir çalışmada, 46 *A. baumannii* suşunun; 46'sında da *bla*_{OXA-51}, 40'ında *bla*_{OXA-23}, 1'inde *bla*_{OXA-58} saptamışlardır (Huang vd., 2012). 2019 yılında yapılan bir çalışmada OXA-23 ve OXA-51 sınıf D β -laktamazın varlığı 96 suşun tamamında tespit edilmiştir (Say Coskun vd., 2019).

Bu çalışmada izolatların tamamında *bla*_{OXA-51} geni tespit edildi. 38 izolatta ise *bla*_{OXA-23} (%92,6) sınıf D β -laktamaz geni tespit edildi. *bla*_{OXA-58} geninin varlığı hiçbir örnekte görülmedi. Tüm suşlarda *bla*_{OXA-51} benzeri genin mevcut olması suşların, *A. baumannii* olarak tanımlanmasını doğruladı. Bu çalışmada *bla*_{OXA-23} ve *bla*_{OXA-51} genlerinin yüksek oranlar da görülmesi, diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL'ler), plazmid aracılıdır ve penisilin, sefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan gram negatif basiller sayesinde üretilir. TEM, SHV veya CTX-M tipi β -laktamazlar GSBL üyesidir (Alyamani vd., 2015). 2016 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada 443 *A. baumannii* izolatından 42'sin de CTX-M-1 grubu ve 63'ünde CTX-M-2 grubu belirlenmiştir (Beriş vd., 2016). Ülkemiz'de 2019 yılında araştırılan bir başka çalışmada 96 *A. baumannii* izolatında CTX-M-1 ve CTX-M-2 tip GSBL enzimlerinin bulunup bulunmadığı araştırılmış ve örneklerden hiçbirinde pozitif sonuç tespit edilememiştir (Say Coskun vd., 2019). Bu tez çalışmasında *bla*_{CTX-M-1} 36 izolatta (%87,8), *bla*_{CTX-M-2} 18 izolatta (%43) tespit edildi. Bu çalışmada diğer çalışmalara göre *A. baumannii* izolatlarında CTX-M-1 ve CTX-M-2 tipi GSBL'lerde bir artış söz konusudur.

Antibakteriyel ilaç direnç determinantları dahil olmak üzere, mobil gen kasetlerini tanıyıp yakalayan genetik elementler integronlardır. Sınıf 1 integronlar çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'de çok fazla bulunurlar (Eftekhar vd., 2018). 2004 yılında yapılan bir çalışmada toplam 69 *A. baumannii* izolatının 19'unun (%27,53) sınıf 1 integrona sahip olduğu tespit edilmiştir (Ribera vd., 2004). 2008 yılında yapılan bir çalışmada PZR ile analiz edilen 283 *A. baumannii* izolatı arasında, 202 izolatın sınıf 1 integron içerdiği belirlenmiştir (Huang vd., 2008).

2013 yılında yapılan bir çalışmada integronlar, 50 izolattan 44'ünde (%88) saptanırken, izolatların %42'si (21/50) ve %82'sinde (41/50) sınıf 1 ve sınıf 2 integronlar gözlenmiştir (Mirnejad vd., 2013). Bu tez çalışmasında diğer çalışmalarla benzer şekilde 41 izolatın 34'ünde sınıf 1 integron yüksek oranda bulunmuştur.

Antibiyotiklere dirençli izolatların giderek artması ile natürel içerikli ilaçlarda oluşmayan ya da az oluşan yan etkilerin, sentetik ilaçlarda farkedilebilecek derecede fazlalığı ve hastalıkları tedavi etmede sentetik yapıdaki ilaçların yetersizliğini göstermiştir. Bu nedenle bilim insanlarını doğal kaynaklı ilaçları incelemeye yöneltmiştir (Kırbağ ve Zengin, 2006; Benli ve Yiğit, 2005). Yapılan çalışmada, 9 farklı bitki metanol özütlerinin, 6 farklı direnç gen paternine ve antibiyotik direnç profiline sahip ÇİD *A. baumannii* klinik izolatlarına karşı MİK değerleri belirlendi.

Zencefil, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yan etkisi az bulunan sağlıklı bir madde olarak bildirilmiştir (Güceyü vd., 2019). 2011 yılında yapılan bir çalışmada kekik, melisa, karabaş, biberiye, zencefil yağının *Y. ruckeri*, *A. hydrophila*, *V. anguillarum*, *Vibrio alginolyticus*, *F. psychrophilum* bakteriyel balık patojenleri üzerine antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ekici vd., 2011).

2016 yılında yapılan bir çalışma da ÇİD *A. baumannii* izolatına karşı zencefil'in etanol özütlerinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Sonuçlara göre, etanol ile ekstrakte edilmiş bitkinin ÇİD *A. baumannii*'ye karşı 20 mg/ml'lik MİK değerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Aghazadeh vd., 2016).

2019 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre zencefil'in yapısındaki bileşiklerin *Staphylococcus aureus* ile *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliğe sahip olması nedeniyle ekstraktın MİK ve MBK üzerine çalışmalarının yapılması faydalı görülmüştür (Güceyü vd., 2019). Miyasaki vd. tarafından *A. baumannii* izolatları üzerine yapılan bir çalışma da *Rosa rugosa* özütünün MİK değeri 250 µg/ml olarak belirlenmiştir (Tiwari vd., 2015; Miyasaki vd., 2013).

Bu çalışmada zencefil özütünün, 6 farklı direnç profilindeki *A. baumannii* izolatlarının 4'ünde antibakteriyel aktiviteleri gözlemlenebildi. Direnç profili olarak sınıf 1 integron içeren iki izolatta zencefil özütünün antibakteriyel aktivitesi 30 mg/ml ile düşükken, sınıf 1 integron içermeyen diğer iki izolatta 15 mg/ml ile yüksektir.

Bir başka çalışma da ÇİD *A. baumannii* izolatlarına karşı *Pinus pinaster* kabuğu ekstresinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmış ve özütün dirençli bakterilere karşı mücadelede faydalı olabileceği ortaya koyulmuştur (Ćurković-Perica vd., 2015). Yapılan bir başka araştırmada *Oliveria decumbens*, *Pelargonium graveolens*, *Eugenia caryophyllata*, *Ziziphora tenuir* ve *Trachyspermum copticum* yağlarının antibakteriyel aktivitelerini *A. baumannii*'nin 32 klinik izolatına karşı değerlendirmişlerdir. *O. decumbens*, *E. caryophyllata* ve *T. copticum* yağları gibi esansiyel yağların, *A. baumannii*'nin klinik izolatlarına karşı en iyi antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Mahboubi vd., 2014). Diğer yapılan çalışmalara benzer olarak bu çalışmada da doğal bitkilerden antibakteriyel aktiviteler tespit edilebildi. Udu hindi ve Yaban mersini özütlerinde antibakteriyel etki gözlenemedi. En düşük MİK değeri ve en yüksek antibakteriyel etki ekinezya bitkisinde görüldü.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

“Çoklu İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnç Genlerinin Araştırılması ve Bazı Bitki Özütlerinin İzolatlar Üzerine Etkisinin Belirlenmesi” başlıklı yüksek lisans tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları tespit edilmiştir.
2. Antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranı piperasilin ve levoflaksasin’e, en yüksek duyarlılık oranı ise kolistine karşı olduğu görülmüştür.
3. β -laktamaz ve sınıf 1 integron kodlayan genlerin varlığı belirlenmiştir.
4. Örneklerin hiçbirinde sınıf B tipi β -Laktamaz kodlayan genler (*bla_{VIM}*, *bla_{NDM}*, *bla_{IMP}*) tespit edilmemiştir.
5. Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatları üzerinde 9 farklı tıbbi bitkinin metanol özütlerinin antibakteriyel etkisi araştırılmıştır.
6. Farklı antibiyotik direnç genlerine sahip izolatların farklı bitki özütleri tarafından büyümelerinin inhibe olduğu tespit edilmiştir.

Antibiyotik direnç genlerinin gram negatif bakterilerde bulunması ile direncin yayılması, halkın sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir. Bu nedenle antibiyotik direnci ile mücadele için yeni türlerin taranması, izole edilmesi büyük önem arz etmektedir.

Sınıf 1 integron ve β -laktamaz direnç geni taşıdığı tespit edilen *A. baumannii* izolatlarına konjugasyon deneyleri yapılarak bu genlerin aktarılabilirliği tespit edilebilir. Çalışmada kullanılan bitkilerle farklı direnç profiline sahip klinik izolatlarda antibakteriyel aktivite deneyleri yapılabilir. Çalışmada kullanılan bitkiler metanol ile ekstrakte edildi. Bitkiler farklı çözücülerle ekstrakte edilerek, çözücülerini değişen bitki özütlerinin izolatlara karşı MİK değerleri karşılaştırılabilir. Çalışmada kullanılan bitkiler haricinde, geçmişten bugüne şifalı olarak bilinen ve tercih edilen farklı bitkilerinde *A. baumannii* izolatları üzerindeki minimum inhibisyon konsantrasyonları incelenebilir.

6. KAYNAKLAR

- Aghazadeh, M., Bialvaei, A.Z., Aghazadeh, M., Kabiri, F., Saliyani, N., Yousefi, M., Eslami, H. ve Kafil, H. S., 2016. Survey of the antibiofilm and antimicrobial effects of *Zingiber officinale* (in vitro study). Jundishapur journal of microbiology, 9, 2.
- Akalın, H., Özakın, C., Kahveci, F., Sütçü, Ş., Helvacı, S., Gedikoğlu, S. ve Töre, O., 1999. Hastane kökenli pnömoniler. Flora, 4(4), 253-7.
- Almasaudi, S., 2018. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. Saudi Journal of Biological Sciences, 25(3), 586-596.
- Alyamani, E.J., Khiyami, M.A., Booq, R.Y., Alnafjan, B.M., Altammami, M.A. ve Bahwerth, F.S., 2015. Molecular characterization of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) produced by clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 14(1), 38.
- Aral, M., Doğan, S. ve Paköz, N., 2010. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Dergisi, 24(4), 215-219.
- Arslan, H., 2014. *Acinetobacter* Moleküler Epidemiyolojisi. ANKEM Dergisi, 28, 71-72.
- Aşık, G., 2011. *Acinetobacter baumannii* Virülansının Açıklanmasında Güncel Yaklaşımlar. Mikrobiyoloji Bülteni, 45(2), 371-380.
- Atasoy, A.R., Karakeçe, E., Terzi, H.A. ve Çiftci, İ.H., 2014. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç. Journal of Surgical Arts/Cerrahi Sanatlar Dergisi, 7(1).
- Ayaz, C., 2017. Penisilinler. Türkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics, 10(1), 39-42.
- Bali, E.B., Acık, L. ve Sultan, N., 2010. Phenotypic and molecular characterization of SHV, TEM, CTX-M and extended-spectrum beta-lactamase produced by *Escherichia coli*, *Acinobacter baumannii* and *Klebsiella* isolates in a Turkish hospital. African journal of microbiology research, 4(8), 650-4.
- Bartual, S.G., Seifert, H., Hippler, C., Luzon, M.A., Wisplinghoff, H. ve Rodriguez-Valera, F., 2005. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Journal of Clinical Microbiology, 43(9), 4382-4390.
- Başaran, S. ve Korten, V., 2010. Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem. Klimik Dergisi, 23(1), 2-5.

- Baumann, P., Doudoroff, M. ve Stanier, R.Y., 1968. A study of the Moraxella group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). Journal of bacteriology, 95(5), 1520-1541.
- Benli, M. ve Yiğit, N., 2005. Ülkemizde yaygın kullanımı olan kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi. Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi, 3(8), 1-8.
- Berezin, B.E. ve Towner, K.J., 1996. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens. Microbiological, clinical and epidemiological features. Clinical Microbiology Reviews, 9(2), 148.
- Beriş, F.Ş., Budak, E.E., Gülek, D., Uzun, A., Çizmeci, Z., Mengeloğlu, F.Z., Direkel, Ş., Çetinkol, Y., Ay Altıntop, Y., Iraz, M., Dal, T., Say Coşkun, S.U., Balcı, P.Ö., Kayman, T., Çalışkan, A., Yazıcı, Y., Tosun, İ., Ertürk, A. ve Çopur Çiçek, A., 2016. Investigation of the frequency and distribution of beta-lactamase genes in the clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* collected from different regions of Turkey: a multicenter study. Mikrobiyoloji bülteni, 50(4), 511-521.
- Bonomo, A.R. ve Szabo, D., 2006. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical infectious diseases, 43(2), 49-56.
- Bouvet, P. J. M. ve Grimont, P. A. D., 1986. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 36(2), 228-240.
- Brown, S. ve Amyes, S., 2006. OXA (β)-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 57(1), 1-3.
- Ceylan, A., Bayram, E., Arabacı, O., Marquard, R., Özay, N. ve Geren, H., 2005. Ege Bölgesi Florası Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarında Uygun Kemotiplerin Belirlenmesi ve Islahı. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 42(3), 33-44.
- Ceylan, Ş., Saral, Ö., Özcan, M. ve Harşit, B., 2017. Yaban Mersininin (*Vaccinium myrtillus* L.) farklı çözücü ekstraktlarındaki antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 18(1), 21-27.
- Chang, R.C.C. ve So, K.F., 2008. Use of anti-aging herbal medicine, *Lycium barbarum*, against aging-associated diseases. What do we know so far? Cellular and molecular neurobiology, 28(5), 643-652.

- Cicek, C.A., Saral, A., Duzgun, A.O., Yasar, E., Cizmeci, Z., Balci, O.P., Sari, F., Firat, M., Altintop, Y.A., AK, S., Caliskan, A., Yildiz, N., Sancaktar, M., Budak, E.E., Erturk, A., Ozgumus, O.B. ve Sandalli, C., 2013. Nationwide study of *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases TEM, SHV and CTX-M in Turkey. The Journal of antibiotics, 66(11), 647.
- Cisneros, J. ve Rodríguez-Baño, J., 2002. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. Clinical microbiology and infection, 8(11), 687-693.
- Coyne, S., Courvalin, P. ve Périchon, B., 2011. Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in *Acinetobacter* spp. Antimicrobial agents and chemotherapy, 55(3), 947-953.
- Ćurković-Perica, M., Hrenović, J., Kugler, N., Goić-Barišić, I. ve Tkalec, M., 2015. Antibacterial Activity of Pinus pinaster Bark Extract and its Components Against Multidrug-resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. Croatica Chemica Acta, 88(2), 133-137.
- Çağlar, M. ve Demirci, M., 2017. Üzümsü Meyvelerde Bulunan Fenolik Bileşikler ve Beslenmedeki Önemi. European Journal of Science and Technology, 7(11), 18-26.
- Çakmak, H. ve Bayram, E., 2003. Muğla Orijinli Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarının Bazı Agronomik ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 40(1), 57-64.
- Çalışkan, Ö. ve Odabaş, M., 2011. Ekinezya (*Echinacea* Sp.) Türleri, Genel Özellikleri ve Yetiştiriciliği. Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi, 26(3), 265-270.
- Çelik, S. ve Kan, Y., 2019. Ekinezya Türlerinde Uçucu Yağ Verim ve Bileşenlerinin Belirlenmesi. Erciyes Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi, 2(2), 7-14.
- Çetin, E., 1986. Beta-Laktam Antibiyotikler. Kükem dergisi, 9, 104-112.
- Chihara, S., Okuzumi, K., Yamamoto, Y., Oikawa, S. ve Hishinuma, A., 2011. First case of New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing *Escherichia coli* infection in Japan. Clinical Infectious Diseases, 52(1), 153-154.
- Çiftci, İ. ve Aşık, G., 2011. *Acinetobacter baumannii*'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. Ankem Dergisi, 25(3), 196-207.
- Çolakoğlu, F., Özgümüş, O., Sandallı, C., Sevim, E. ve Karaoğlu, Ş., 2010. Deniz Suyu Kökenli Koliformlarda Sınıf 1 ve Sınıf 2 Integron Gen Kasetleri ve Antibiyotik Direncinin Karakterizasyonu. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 40, 97-108.
- Dal, T., Dal, M. ve Ağır, İ., 2012. *Acinetobacter baumannii*'de Antibiyotik Direnci ve AdeABC Aktif Pompa Sistemleri: Literatürün Gözden Geçirilmesi. Van Tıp Dergisi, 19(3), 137-148.

- Dash, M., Patra, J. ve Panda, P., 2008. Phytochemical and antimicrobial screening of extracts of *Aquilaria agallocha* Roxb. African Journal of Biotechnology, 7(20), 3531-3534.
- Demain, A. L. ve Elander, R. P., 1999. The β -lactam antibiotics: past, present, and future. Antonie Van Leeuwenhoek, 75(1-2), 5-19.
- Demir, B., Denk, A., Karlıdağ, G. ve Uçak, H., 2014. Bakteriyel Deri Enfeksiyonlarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Antibiyotik Duyarlılığı ve Ampirik Antibiyotik Tedavisinin Değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 28(1), 05-10.
- Demirdal, T., 2010. *Acinetobacter* İnfeksiyonları: Mikrobiyolojik Tanı ve Direnç. Flora, 15(4), 137-146.
- Doi, Y., Murray, G. ve Peleg, A., 2015. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance—treatment options. In Seminars in respiratory and critical care medicine. Thieme Medical Publishers, 36(1), 85–98.
- Dortet, L., Legrand, P., Soussy, C.J. ve Cattoir, V., 2006. Bacterial Identification, Clinical Significance, and Antimicrobial Susceptibilities of *Acinetobacter ursingii* and *Acinetobacter schindleri*, Two Frequently Misidentified Opportunistic Pathogens. Journal of clinical microbiology, 44(12), 4471-4478.
- Ecker, J.A., Massire, C., Hall, T.A., Ranken, R., Pennella, T.T., Ivy, C.A., Blyn, L.B., Hofstadler, S.A., Endy, T.P., Scott, P.T., Lindler, L., Hamilton, T., Gaddy, C., Snow, K., Pe, M., Fishbain, J., Craft, D., Deye, G., Riddell, S., Milstrey, E., Petrucci, B., Brisse, S., Harpin, V., Schink, A., Ecker, D.J., Sampath, R. ve Eshoo, M.W., 2006. Identification of *Acinetobacter* species and genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. Journal of clinical microbiology, 44(8), 2921-2932.
- Edizer, Y., Gökçek, O. ve Saraçoğlu, O., 2016. Karadut'un (*Morus nigra*) Odun Çelikleriyle Çoğaltılmasında Büyüme Düzenleyici Uygulamaların Etkileri. Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University, 33(3), 92-96.
- Eftekhari, F., Altayar, F. ve Khidaii, H., 2018. Plasmid-Mediated Class 1 and 2 Integron Carriage in Drug-Resistant Nosocomial Isolates of *Acinetobacter baumannii*. Archives of Clinical Infectious Diseases, 13(1).
- Ekici, S., Diler, Ö., Didinen, B. ve Kubilay, A., 2011. Balıklardan İzole Edilen Bakteriyel Patojenlere Karşı Bazı Bitkisel Uçucu Yağlarının Antibakteriyel Aktivitesi. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 17, 47-54.
- Endes, Z., Uslu, N., Özcan, M. ve Er, F., 2015. Physico-chemical properties, fatty acid composition and mineral contents of goji berry (*Lycium barbarum* L.) fruit. Journal of Agroalimentary Processes and Technologies, 21(1), 36-40.

- Fallah, F., Noori, M., Haşimi, A., Goudarzi, H., Karimi, A., Erfanimanesh, S. ve Alimehr, S., 2014. Prevalence of *bla*_{NDM}, *bla*_{PER}, *bla*_{VEB}, *bla*_{IMP}, and *bla*_{VIM} Genes among *Acinetobacter baumannii* Isolated from Two Hospitals of Tehran, Iran. Hindawi Publishing Corporation Scientifica, 2014.
- Faydaoğlu, E. ve Sürücüoğlu, M., 2013. Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(2), 233-265.
- Gazi, H., Tünger, Ö., Vural, Ş., Özbakkaloğlu, B. ve Sürücüoğlu, S., 2007. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına in vitro etkileri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 37(1), 11-14.
- Gerner-Smidt, P., Tjernberg, I. ve Ursing, J., 1991. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. Journal of clinical microbiology, 29(2), 277-282.
- Giamarellou, H., Antoniadou, A. ve Kanellakopoulou, K., 2008. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? International journal of alantimicrobi agents, 32(2), 106-119.
- Gözütok, F., Mutlu, F., Çelik, İ., Berk, E., Aydın, B. ve Güzel, D., 2013. Hastane Enfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Araştırılması. ANKEM Dergisi, 27(1), 7-12.
- Gribun, A., Nitzan, Y., Pechatnikov, I., Hershkovits, G. ve Katcoff, D., 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.
- Güceyü, Ç., Goncagül, G., Günaydın, E. ve Akpınar, P., 2019. Zencefil'in Antibakteriyal Etkisi (Antibacterial effect of *Zingiber officinale* (Ginger)). Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 30(1), 44-50.
- Gün, M., 2012. Kutsal Tohum (*Nigella Sativa*): Çörek Otunun İyileştirici Etkisine İlişkin Bazı Bilgiler. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2(1), 43-46.
- Gür, D. ve Durupınar, B., 2016. Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii* Klinik İzolatlarında Sınıf D Beta Laktamaz Varlığının Araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 46(4), 181-187.
- Harding, C., Hennon, S. ve Feldman, M., 2018. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Nature Reviews Microbiology, 16(2), 91.
- Hasdemir, U., 2007. Çoklu İlaç Direncinde Bakteri Hücre Duvarı Organizasyonu ve Aktif Pompa Sistemlerinin Rolü. Mikrobiyoloji Bülteni Dergisi, 41, 309-327.

- Huang, L.Y., Chen, T.L., Lu, P.L., Tsai, C.A., Cho, W.L., Chang, F.Y., Fung, C.P. ve Siu L.K., 2008. Dissemination of multidrug-resistant, class 1 integron-carrying *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan. Clinical microbiology and infection, 14(11), 1010-1019.
- Huang, X.Z., Cash, D.M., Chahine, M.A., Nikolich, M.P. ve Craft, D.W., 2012. Development and validation of a multiplex TaqMan real-time PCR for rapid detection of genes encoding four types of class D carbapenemase in *Acinetobacter baumannii*. Journal of medical microbiology, 61(11), 1532-1537.
- Hujer, K.M., Hamza, N.S., Hujer, A.M., Perez, F., Helfand, M.S., Bethel, C.R., Thomson, J.M., Anderson, V.E., Barlow, M., Rice, L.B., Tenover, F.C. ve Bonomo, R.A., 2005. Identification of a New Allelic Variant of the *Acinetobacter baumannii* Cephalosporinase, ADC-7 β -Lactamase: Defining a Unique Family of Class C Enzymes. American Society for Microbiology, 49(7), 2941-2948.
- Işık, S., Kartal, M. ve Erdem, S., 2017. Quantitative analysis of thymoquinone in *Nigella Sativa* L. (Black Cumin) seeds and commercial seed oils and seed oil capsules from Turkey. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 41(1), 34-41.
- Janssen, P. ve Dijkshoorn, L., 1996. High resolution DNA fingerprinting of *Acinetobacter* outbreak strains. FEMS Microbiology Letters, 142(2-3), 191-194.
- Jeon, B.C., Jeong, S.H. ve Bae, I.K., 2005. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 β -lactamase in Korea. Journal of clinical microbiology, 43(5), 2241-2245.
- Kaçar, O. ve Azkan, N., 2005. Çeşitli İklim Faktörlerinin, Farklı Gelişme Dönemlerinin ve Gün İçerisindeki Farklı Toplama Saatlerinin Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.)’da Hiperisin Oranı Üzerine Etkisinin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 42(2), 23-34.
- Kaplan, H., 2005. Zencefilin (*Zingiber Officinale* Roscoe) Bitkisel Özellikleri ve Yetiştiriciliği. Derim Dergisi, 22(2), 1-9.
- Karaboz, I., 2010. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of *Zingiber Officinalis* Extracts. Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences, 33, 76-85.
- Kaya, M., Kara, M. ve Özbek, H., 2003. Çörek otu (*Nigella sativa*) tohumunun insan hücresel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. Genel Tıp Dergisi, 13(3), 109-112.
- Kaya, O., Akçam, F., Uyar, C., Demir, C. ve Yaylı, G., 2006. 2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen *Escherichia coli* suşlarında artan antibiyotik direnci. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 13(4), 22-26.
- Kayış, U., 2019. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. Aydın Sağlık Dergisi, 1, 1-12.

- Keskin, H., Tekeli, A., Dolapçı, İ. ve Öcal, D., 2014. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında beta-laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. Mikrobiyoloji Bülteni, 48(3), 365-376.
- Kırbağ, S. ve Zengin, F., 2006. Elazığ yöresindeki bazı tıbbi bitkilerin antimikrobiyal aktiviteleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Bilimleri Dergisi, 16(2), 77-80.
- Koçan, N., 2010. Peyzaj Planlama ve Tasarım Çalışmalarında Kuşburnu (*Rosa Canina* L.) Bitkisinin Değerlendirilmesi. Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi, 14(4), 33-37.
- Kuşcu, F., Öztürk, D.B., Tütüncü, E.E., Uslu, M., Gürbüz, Y., Gülen, G. ve Şencan, İ., 2009. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. Klinik Dergisi, 22(2), 48-51.
- Lee, J.C., Koerten, H., van den Broek, P., Beekhuizen, H., Wolterbeek, R., van den Barselaar, M., van der Reijden, T., van der Meer, J., van de Gevel, J. ve Dijkshoorn, L., 2006. Adherence of *Acinetobacter baumannii* strains to human bronchial epithelial cells. Research in microbiology, 157(4), 360-366.
- Leinberger, D.M., Grimm, V., Rubtsova, M., Weile, J., Schröppel, K., Wichelhaus, T.A., Knabbe, C., Schmid, R.D. ve Bachmannvd, T.T., 2010. Integrated detection of extended-spectrum-beta-lactam resistance by DNA microarray-based genotyping of TEM, SHV, and CTX-M genes. Journal of clinical microbiology, 48(2), 460-471.
- Looveren, M.V., Goossens, H. ve the ARPAC Steering Group., 2004. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clinical microbiology and infection, 10(8), 684-704.
- Mahboubi, M., Kazempour, N. ve Taghizadeh, M., 2014. The antibacterial activity of some essential oils against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Songklanakarin Journal of Science and Technology, 36(5), 513-19.
- Maragakis, L. ve Perl, T., 2008. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clinical infectious diseases, 46(8), 1254-1263.
- Mengeloğlu, F., Çiçek, A., Koçoğlu, E., Sandallı, C., Budak, E. ve Özgümüş, O., 2014. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Sınıf 1 ve 2 İntegron Taşıyıcılığı ve Yeni Bir Gen Kaseti Birlikteliği: *bla*_{OXA-11}-*cmlA7*. Mikrobiyoloji Bülteni, 48(1), 48-58.
- Mirnejad, R., Mostofi, S. ve Masjedian, F., 2013. Antibiotic resistance and carriage class 1 and 2 integrons in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Tehran, Iran. Asian Pacific journal of tropical biomedicine, 3(2), 140-145.

- Miyasaki, Y., Rabenstein, J.D., Rhea, J., Crouch, M.L., Mocek, U.M., Kittell, P.E., Morgan, M.A., Nichols, W.S., Benschoten, M.V., Hardy, W.D. ve Liu, G.Y., 2013. Isolation and characterization of antimicrobial compounds in plant extracts against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. PloS one, 8(4), e61594.
- Moubareck, C., Bre'mont, S. ve Conroy, M.C., 2009. GES-11, a novel integron-associated GES variant in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 53(8), 3579-3581.
- Mülazımoğlu, L., 2010. 1986'dan Günümüze Karbapenemler. Ankem dergisi, 24, 33-35.
- Naas, T., Bogaerts, P., Bauraing, C., Degheldre, Y., Glupczynski, Y. ve Nordmann, P., 2006. Emergence of PER and VEB extended-spectrum beta- lactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 58(1), 178-182.
- Ning, N.Z., Liu, X., Bao, C., Chen, S., Cui, E., zhang, J., Huang, J., Chen, F., Li, T., Qu, F. ve Wang, H., 2017. Molecular epidemiology of *bla*_{OXA23}-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a single institution over a 65-month period in north China. BMC infectious diseases, 17(1), 14.
- Öcal, D., 2012. Gram Negatif Bakterilerde Antibakteriyal Direncin Fenotipik Yöntemler ile Tayin ve Bildirimi. Ankem Dergisi, 26(3), 154-164.
- Öncül, O., 2002. Antibiyotikler I. Sempozyum Dizisi, 31, 23-38.
- Ögedey, E., Cömert, F., Köktürk, F., Külah, C. ve Aktaş, E., 2016. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. İzolatlarında CTX-M Enzimlerinin Belirlenmesi. Türk Mikrobiyol Cem Dergisi, 46(2), 88-96.
- Özdemir, M., Erayman, İ., Gündem, N., Baykan, M. ve Baysal, B., 2009. Hastane Enfeksiyonu Etkeni *Acinetobacter* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıklarının Araştırılması. Ankem Dergisi, 23(3), 127-132.
- Özgür, Ö. ve Aksaray, N., 2013. *Acinetobacter* Infections and Treatment. Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 8(1), 28.
- Özrenk, K., Gündoğdu, M. ve Doğan, A., 2012. Erzincan Yöresi Kuşburnu (*Rosa canina* L.) Meyvelerinin Organik Asit, Şeker ve Mineral Madde İçerikleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi, 22(1), 20-25.
- Özseven, A., Çetin, E. ve Arıdoğan, B., 2012. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Direnç Profilleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 42(2), 55-60.
- Öztürk, R., 2002. Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Geliştirme Mekanizmaları ve Günümüzde Direnç Durumu. Sempozyum Dizisi, 31, 83-100.

- Öztürk, R., 2004. Karbapenemler. Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics, 2(2), 135-143.
- Palabıyıkoglu, İ., 2003. Yoğun Bakım Ünitesinde Enfeksiyon Patogenezi. Yoğun Bakım Dergisi, 3(2), 81-101.
- Pavez, M., Troncoso, C., Osses, I., Salazar, R., Illesca, V., Reydet, P., Rodríguez, C., Chahin, C., Concha, C. ve Barrientos, L., 2019. High prevalence of CTX-M-1 group in ESBL-producing enterobacteriaceae infection in intensive care units in southern Chile. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 23(2), 102-110.
- Peleg, A.Y., Seifert, H. ve Paterson, D.L., 2008. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clinical microbiology reviews, 21(3), 538-582.
- Perez, F., Hujer, A.M., Hujer, K.M. ve Decker, B.K., 2007. Global challenge of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 51(10), 3471-3484.
- Picão, R., Andrade, S., Nicoletti, A., Campana, E., Moraes, G., Mendes, R. ve Gales, A., 2008. Metallo- β -Lactamase Detection: Comparative Evaluation of Double-Disk Synergy versus Combined Disk Tests for IMP-, GIM-, SIM-, SPM-, or VIM-Producing Isolates. Journal of clinical microbiology, 46(6), 2028-2037.
- Poirel, L. ve Nordmann, P., 2006. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clinical Microbiology and Infection, 12(9), 826-836.
- Poole, K., 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56(1), 20-51.
- Rachman, S., Safari, A., Fazli., Kamara, D., Sidik, A. ve Udin, L., 2016. Produksi Penisilin Oleh *Penicillium Chrysogenum* L112 Dengan Variasi Kecepatan Agitasi Pada Fermentor 1 L. Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi, 4(2), 1-6.
- Ribera, A., Vila, J., Fernández-Cuenca, F., Martínez-Martínez, L., Pascual, A., Beceiro, A., Bou, G., Cisneros, J. M., Pachón, J., Rodríguez-Baño, J. ve Spanish Group for Nosocomial Infection (GEIH), 2004. Type 1 integrons in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* isolates collected at Spanish hospitals. Antimicrobial agents and chemotherapy, 48(1), 364-365.
- Ruiz, M., Marti, S., Fernandez-Cuenca, F., Pascual, A. ve Vila, J., 2007. Prevalence of IS(Aba1) in epidemiologically unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. FEMS microbiology letters, 274(1), 63-66.
- Say Coskun, U.S., Caliskan, E., Cicek, A.C., Turumtay, H. ve Sandalli, C., 2019. β -lactamase genes in carbapenem resistance *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish university hospital. The Journal of Infection in Developing Countries, 13(1), 50-55.

- Seifert, H., Baginski, R., Schulze, A. ve Pulverer, G., 1993. The distribution of *Acinetobacter species* in clinical culture materials. Zentralblatt fur Bakteriologie: international journal of medical microbiology, 279(4), 544-552.
- Sesli Çetin, E., Tetik, T., Kaya, S. ve Cicioğlu-Arıdoğan, B., 2009. *Acinetobacter Baumannii* ve *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarında Metallo-Beta-Laktamaz Üretiminin Dört Farklı Fenotipik Yöntemle Araştırılması. İnfeksiyon Dergisi, 23(2), 51-55.
- Sezer, B., Doğan, M., Aldağ, M. ve Tülük, G., 2017. Kolistin Dirençli *Acinetobacter baumannii* Tedavisinde Sıra Dışı Bir Antibiyotik Kombinasyon Tedavisi: Trimetoprim-Sülfametoksazol ve Kolistin Kombinasyonu. ANKEM Dergisi, 31(1), 32-39.
- Şengün, İ. ve Yücel, E., 2015. Antimicrobial Properties Of Wild Fruits. Biological Diversity and Conservation, 8(1), 69-77.
- Siroy, A., Cosette, P., Seyer, D., Lemaître-Guillier, C., Vallenet, D., Van Dorsselaer, A., Boyer-Mariotte, S., Jouenne, T. ve Dé, E., 2006. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. Journal of proteome research, 5(12), 3385-3398.
- Şadan, G., 2013. Beta-Laktam Antibiyotikler. Türkiye Klinikleri Pharmacology-Special Topics, 1(2), 194-202.
- Şay Coşkun, U. ve Coşkun, G., 2015. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter* spp. Suşlarının Antibiyotik Direnç Durumunun Belirlenmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 5(3), 1-4.
- Şirin, G. ve Gündüz, G., 2019. Ak Dut Ağacı Dal ve Gövde Odununun Anatomik Açıdan Karşılaştırmalı Analizi. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 10(1), 84-89.
- Tabin, T., Arunachalam, A., Shrivastava, K. ve Arunachalam, K., 2009. Effect of arbuscular mycorrhizal fungi on damping-off disease in *Aquilaria agallocha* Roxb. seedlings. Tropical Ecology Journal, 50(2), 243-248.
- Tekerekoğlu, M., Köroğlu, M., Durmaz, B., Durmaz, R. ve Şahin, K., 2001. Gram Negatif Basiller Tarafından Üretilen Beta-Laktamazların İzoelektrik Odaklama Yöntemiyle Tiplendirilmesi. Mikrobiyoloji Bülteni, 35, 359-365.
- Tiwari, V., Roy, R. ve Tiwari, M., 2015. Antimicrobial active herbal compounds against *Acinetobacter baumannii* and other pathogens. Front Mikrobiyoloji Journal, 18(6), 618.

- Türkoğlu, A., Duru, M., Mercan, N., Kıvrak, İ. ve Gezer, K., 2007. Antioxidant and Antimicrobial Activities Of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill. Food Chemistry, 101, 267-273.
- Türkoğlu, S., Çelik, S., Keser, S., Türkoğlu, İ. ve Yılmaz, Ö., 2014. *Morus alba*'nın Meyve ve Yaprak Ekstrelerinin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi. Fırat University Journal of Science, 26(1), 21-32.
- Topal, A. ve Çelebi, F., 2011. Effects of *Nigella sativa* Aqueous Extracts on Gastric Acid Secretion in Isolated Rat Stomach. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 17(4), 531-536.
- Uluişik, D. ve Keskin, E., 2012. The effects of Ginseng and *Echinacea* on some plasma cytokine levels in rats. Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi, 18(1), 65-68.
- URL-1, http://mikrobiyolbul.org/managete/fu_folder/2007-02/2007-41-02-309-327.pdf. 8 Kasım 2019.
- URL-2, <https://supplementansiklopedisi.com/morus-alba-beyaz-dut-nedir>. 8 Kasım 2019.
- URL-3, <https://supplementansiklopedisi.com/ginger-zencefil-nedir>. 8 Kasım 2019.
- URL-4, <https://supplementansiklopedisi.com/blueberry-yaban-mersini-nedir>. 9 Kasım 2019.
- URL-5, <https://supplementansiklopedisi.com/rose-hip-kusburnu-nedir>. 9 Kasım 2019.
- URL-6, <http://molekulerbiyolojivegenetik.org/sari-kantaronu-taniyalim>. 10 Kasım 2019.
- URL-7, <https://www.veganizma.com/goji-berry-mutluluk-meyvesi>. 10 Kasım 2019.
- URL-8, <http://www.ebitki.com/index.php?hq=Aquilaria%20agallocha&gr=Latince>. 16 Kasım 2019.
- URL-9, <https://parlakjurnal.com/timokinon-corek-otundaki-kusursuz-bilesik>. 16 Kasım 2019.
- URL-10, <http://www.ebitki.com/index.php?hq=Echinacea%20purpurea&gr=Latince>. 16 Kasım 2019.
- Usta, E., Eroğlu, C., Yanık, K., Karadağ, A., Güney, A. ve Günaydın, M., 2015. Klinik *Stenotrophomonas maltophilia* İzolatlarında Sınıf 1, 2, 3 İntegron Varlığının ve Antibiyotik Direnci ile İlişkilerinin Araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni, 49(1), 35-46.
- Uzel, S., Özşut, H. ve Eraksoy, H., 1996. Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. Klinik Dergisi, 9(1), 56-9.

- Vaneechoutte, M., Dijkshoorn, L., Tjernberg, I., Elaichouni, A., Vos, P., Claeys, G. ve Verschraegen, G., 1995. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. Journal of Clinical Microbiology, 33(1) 11–15.
- Vila, J., Martí, S. ve Sánchez-Céspedes, J., 2007. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 59(6), 1210-1215.
- Vural, T., 2003. Beta-Laktamazlar. Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology Special Topics, 1(2), 231-6.
- Yamazhan, T., 2014. Karbapenemazlar: Tedavi Yaklaşımları. Ankem dergisi, 28(2), 77-80.
- Yılmaz, G. ve Kınay, A., 2016. Goji Bery (*Lycium barbarum L.*) Fidesi Üretimine Farklı Ortamların Etkileri. Journal of Agricultural Faculty of Gaziosmanpaşa University, 33(1), 111-115.
- Yolbaş, İ., Tekin, R., Güneş, A., Kelekçi, S., Şen, V., Tan, İ. ve Uluca, Ü., 2013. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi, 4(3).
- Walther-rasmussen, J. ve Høiby, N., 2006. OXA-type carbapenemases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 57(3), 373-383.
- Wendt, C., Dietz, B., Dietz, K. ve Rueden, H., 1997. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. Journal of clinical microbiology, 35(6), 1394-1397.
- Woodford, N., Ellington, M.J., Coelho, J.M., Turton, J.F., Ward, M.E., Brown, S., Amyes, S.G.B. ve Livermore, D.M., 2006. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. International journal of antimicrobial agents, 27(4), 351-353.
- Xu, L., Ensor, V., Gossain, S., Nye, K. ve Hawkey, P., 2005. Rapid and simple detection of *bla*_{CTX-M} genes by multiplex PCR assay. Journal of medical microbiology, 54(12), 1183-1187.

ÖZGEÇMİŞ

Sedanur CİNEMRE 26.08.1995 yılında Trabzon'un Ortahisar ilçesinde doğdu. İlk öğrenimini Beşirli İMKB ilköğretim okulunda tamamladı. Orta öğrenimini Fatih Sultan Mehmet Anadolu Lisesinde tamamladı. 2013 yılında Gümüşhane Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik bölümünde lisans eğitimine başladı. 2017 yılında lisans eğitimini tamamlayıp aynı yıl Yüksek lisans eğitimine Gümüşhane Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim dalında başladı. Orta seviyede İngilizce bilmektedir.

SCI, SCCL, AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleleri:

Düzgün, A. Ö., Okumuş, F., Saral, A., Çiçek, A. Ç. ve Cinemre, S., 2019. Determination of antibiotic resistance genes and virulence factors in *Escherichia coli* isolated from Turkish patients with urinary tract infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52.

Katıldığı Kongreler:

Akar, Z., Karakurt, A., Okumuş, F., Cinemre, S. ve Akar, B., 2018. *Diospyros lotus* L. (Kara Hurma) Bitkisinin Meyve ve Çekirdek Kısımlarının Farklı Yöntemler ile Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi. International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 26-27 April, Ankara, Turkey.

Saral, A., Cinemre, S., Çopur Çiçek, A. ve Özad Düzgün, A., 2018. Klinik *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnç Genlerinin ve Sınıf 1 İntegronların Araştırılması. International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 26-27 April, Ankara, Turkey.

Cinemre, S., Akar, Z., Saral, A., Çopur Çiçek, A. ve Özad Düzgün, A., 2019. Effects of Some Plant Extracts on Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. 2nd International Congress On Engineering And Life Science, 11-14 April, Kastamonu, Turkey.