



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

KEDİ ve KÖPEKLERDE *Acinetobacter baumannii* KOLONİZASYONUNUN
BELİRLENMESİ ve İZOLATLARIN ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Cansu ENGİN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL

Veterinerlik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Veterinerlik Mikrobiyolojisi, Doktora Programı

Haziran, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Cansu ENGİN tarafından, **Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL** danışmanlığında hazırlanan **"Kedi ve köpeklerde Acinetobacter baumannii kolonizasyonunun belirlenmesi ve izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **27/06/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

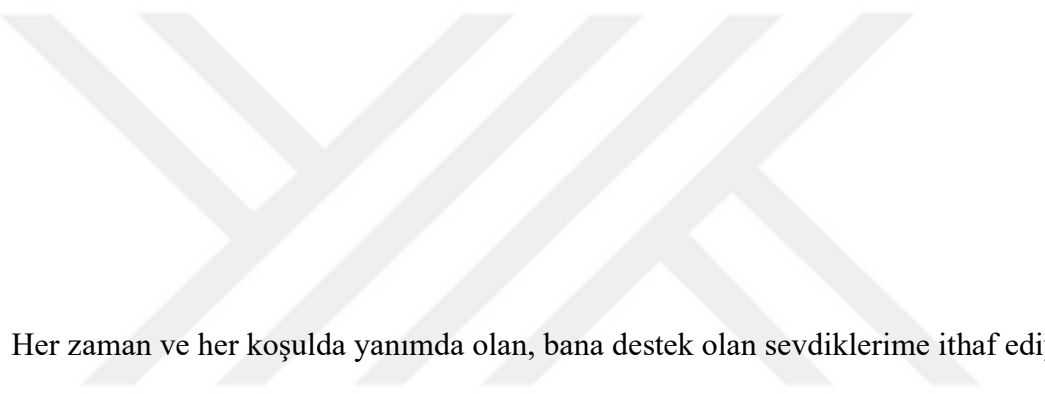
	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Prof. Dr. Xxxx XXXX	☒
	 Üniversitesi	Kabul
	 Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Xxxx XXXX	☐
	 Üniversitesi	Kabul
	 Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Xxxx XXXX	☐
	 Üniversitesi	Kabul
	 Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Xxxx XXXX	☐
	 Üniversitesi	Kabul
	 Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Xxxx XXXX	☐
	 Üniversitesi	Kabul
	 Anabilim Dalı	☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Cansu ENGİN

(İmza)



Her zaman ve her koşulda yanımda olan, bana destek olan sevdiklerime ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

KEDİ ve KÖPEKLERDE *Acinetobacter baumannii* KOLONİZASYONUNUN BELİRLENMESİ ve İZOLATLARIN ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TDK-2021-36215

“Hastane Enfeksiyonları ve Antimikrobiyal Direnç” tematik alanında 100/2000 YÖK doktora bursu ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve önerileriyle yolumu aydınlatan, sonsuz sabırla her zaman destek olan çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL'e,

Doktora eğitimim süresince değerli bilgi ve önerileriyle bana yol gösteren, ufkumun genişlemesi için fırsat yaratan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Seyyal AK'a, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Serkan İKİZ, Prof. Dr. Kemal METİNER, Prof. Dr. Beren BAŞARAN KAHRAMAN, Doç. Dr. Belgi DİREN SİĞİRCİ'ya,

Tüm süreç boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, örnekleri toplamamda yardımcı olan Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ hocama,

Tez çalışmam boyunca her zaman yardımlarını esirgemeyen Dr. Baran ÇELİK, Dr. Barış HALAÇ, Dr. A. İlgın KEKEÇ ve teknisyenimiz Gülten KARAKUZ'a,

Destekleri ve yardımlarıyla yolumu aydınlatan çok değerli dostlarım, Dr. Yalçın ABUL, Dr. Begüm MAŞLAK'a, her konuda yardıma koşan Dr. Burak ALABAŞ ve Vet. Hek. Şule DÖNMEZ'e, yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Deniz Kesen'e,

Tez çalışmam sırasında benden desteklerini asla esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren sevgili annem, babam ve yol arkadaşım Cem KIZILDAĞLI'ya minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2024

Cansu ENGİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI	ii
BEYAN	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	3
2.1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 'nin Genel Özellikleri	3
2.2. <i>A. baumannii</i> 'nin Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	5
2.3. <i>A. baumannii</i> İnfeksiyonlarında Tanı	9
3. YÖNTEM	14
3.1. GEREÇLER.....	14
3.1.1. Örnekler.....	14
3.1.2. Besiyerleri	15
3.1.3. Etken identifikasyonu ve Antibiyotik duyarlılıkların belirlenmesi.....	15
3.1.4. Ayıraçlar ve Kimyasallar	16
3.1.5. Moleküler Çalışmalar	16
3.1.6. Diğer Gereçler	17
3.2. YÖNTEM	18
3.2.1. İnceleme örneklerinden <i>A. baumannii</i> izolasyonu	18
3.2.2. İnceleme örneklerinden <i>A. baumannii</i> identifikasyonu.....	18
3.2.3. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması	19
4. BULGULAR.....	21

4.1. <i>A. baumannii</i> İzolasyonu	21
4.2. <i>A. baumannii</i> İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları	23
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR.....	31
EKLER	39
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	48
ETİK KURUL İZİN YAZISI	49
KURUM İZNİ YAZILARI	52
ÖZGEÇMİŞ	55



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.1 CHROMagar™ Acinetobacter'de <i>A. baumannii</i> kolonileri.....	21
Şekil 4.2 <i>A. baumannii</i> olarak tanımlanan izolatların agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: marker, N: negatif kontrol, P: pozitif kontrol).....	22



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1 Örnek alınan kedi ve köpeklere ait bilgiler	14
Tablo 4.1 İncelenen kedilerde <i>A. baumannii</i> pozitiflik oranları.....	22
Tablo 4.2 İncelenen köpeklerde <i>A. baumannii</i> pozitiflik oranları.....	23



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
----------	----------

°C	: Santigrat Derece
µl	: Mikrolitre
gr	: Gram
ml	: Mililitre
L	: Litre
rpm	: Revolutions Per Minute
Bp	: Baseper
µM	: Mikromol
Pmol	: Pikomol

Kisaltmalar	Açıklama
-------------	----------

ARDRA	: Amplified Ribosomal DNA Restriction Analysis
CLSI	: Clinical and Laboratory Standart Institute
CC	: International Clonal Complex
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamazlar
LPS	: Lipopolisakkarit
MLST	: Multi-Locus Sequence Type
OXA	: Oxacillinases
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ST	: Sequence Type
TE	: Tris-EDTA
TSB	: Tryptic Soy Broth
WHO	: World Health Organizatrion

ÖZET

[DOKTORA TEZİ]

[KEDİ ve KÖPEKLERDE *Acinetobacter baumannii* KOLONİZASYONUNUN BELİRLENMESİ ve İZOLATLARIN ANTİBİYOTİK DİREÇ PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI]

[Cansu ENGİN]

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Veterinerlik Mikrobiyolojisi, Doktora Programı

[Danışman : Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL]

[Bu çalışmada kedi ve köpeklerde *A. baumannii* kolonizasyonu ve direnç profilleri incelendi. Bu amaçla İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine ve İstanbul'daki çeşitli veteriner kliniklerine koruyucu hekimlik çalışması için getirilen sağlıklı 100 kedi ve 100 köpekten alınan deri, ağız ve rektal sıvab örnekleri İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında *A. baumannii* yönünden incelendi. İncelenen örneklerin 3'ünden *A. baumannii* izole edildi. Örneklerin alındığı toplam 100 kedi ve 100 köpekte *A. baumannii* izolasyon oranları; köpeklerde %2 (2 izolat), kedilerde ise %1 (1 izolat) olarak belirlendi. *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri BD Phoenix 100 otomatize mikrobiyoloji sistemi ile gerçekleştirildi. Bu panelde sefotaksim ve tetrasiklin bulunmadığı için bu antibiyotiklere karşı duyarlılıkların incelenmesi amacıyla ek olarak disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Duyarlılık testi sonuçlarına bir kedi ve bir köpekten elde edilen *A. baumannii* izolatlarının kullanılan tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu saptandı. Yalnızca bir köpekten elde edilen örneğin amikasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve sefotaksime orta duyarlı olduğu saptandı.]

Haziran 2024 , [68] sayfa.

Anahtar kelimeler: [*Acinetobacter baumannii*, Antibiyotik direnç, Kedi, Köpek]

ABSTRACT

[Ph.D. THESIS]

[DETERMINATION OF *Acinetobacter baumannii* COLONIZATION IN CATS AND DOGS AND INVESTIGATIONS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILES OF THE ISOLATES]

[Cansu ENGİN]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Microbiology

Veterinary Microbiology, Ph.D Programme

[Supervisor : Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL]

[The aim of this investigation was to determine the isolation rates and antibiotic resistance profiles of *A. baumannii* in cats and dogs. Skin, oral and rectal swab samples taken from 100 healthy cats and 100 healthy dogs brought to Istanbul University-Cerrahpaşa Veterinary Faculty, Department of Internal Medicine Clinic and various veterinary clinics in Istanbul for preventive medicine practice were analysed for *A. baumannii* in the laboratory of Istanbul University-Cerrahpaşa Veterinary Faculty, Department of Microbiology. *A. baumannii* was isolated from 3 of the samples. *A. baumannii* isolation rates were determined as 2% (2 isolates) in dogs and 1% (1 isolate) in cats from samples. Antibiotic susceptibility profiles of *A. baumannii* isolates were performed with BD Phoenix 100 automated microbiology system. Since cefotaxime and tetracycline were not included in this panel, antibiotic susceptibility tests of these antibiotics were additionally performed by disc diffusion method. The results of the susceptibility test indicated that *A. baumannii* isolates obtained from one cat and one dog were susceptible to all antibiotics used.]

June 2024, [68] pages.

Keywords: [*Acinetobacter baumannii*, Antibiotic resistance, Cat, Dog]

1. GİRİŞ

Kedi ve köpeklerin insanlarla ilişkisi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Bu ilişki zamanla değişim gösterse de kedi ve köpekler insanlar ile her dönem etkileşimde olmuşlardır. İlk zamanlar bu etkileşim avlanmada yardımcı olmaları şeklinde karşımıza çıkmaktadır fakat insanlar ile kedi ve köpekler arasındaki bağ giderek güçlenmiştir. Antik Mısır döneminde kediler kutsal olarak kabul edilmiş, tanrılarla ilişkilendirilmiş ve insanlar arasında önemli bir yer edinmiştir. Benzer bir şekilde, köpekler de koruyucu olarak insanlarla yakın bir ilişki içinde olmuşlardır. Günümüzde ise kedi ve köpekler evlerimizde birer aile üyesi olarak kabul edilmektedir. Tarım ve Orman bakanlığının yayınladığı verilerde Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında 762 bin 115 kedinin, 524 bin 556 köpeğin kimliklendirilerek kayıt altına alındığı görülmektedir. Bu veriler göstermektedir ki kedi ve köpekler insanların hayatlarının önemli bir parçası haline gelmişlerdir. Bu nedenle kedi ve köpeklerin sağlığı ve refahı, sahipleri için büyük bir önem taşımaktadır ve veteriner tıp alanındaki araştırmaların önemi giderek artmaktadır.

Evde eşlikçi hayvanlar ile birlikte yaşamının bireylerin mental ve fiziksel sağlığı açısından birçok faydası vardır fakat aynı zamanda potansiyel sağlık riskleri de bulunmaktadır. Aynı evi paylaşmanın bir sonucu olarak sık sık solunum yolu sekresyonları, idrar, dışkı, deri ve mukozalarıyla temas, kazara oluşan ısırıklar eşlikçi hayvanlardan insanlara bazı infeksiyonların bulaşmasına neden olabilmektedir. Bu özellikle çocuklar, yaşlılar ve bağışıklık sistemi zayıf kişiler için önem taşımaktadır.

Son yıllarda beşeri tıp ve veteriner tıp alanındaki en büyük problemlerden biri antibiyotik dirençli bakterilerdir. Artan kontrolsüz ve sık antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik direncine sahip bakterilerin ortaya çıkması ve çevreye yayılması hayvan ve insan sağlığı açısından önem arz etmektedir. Bu durum nedeniyle çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilerin sayısı giderek artmaktadır. Çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisi hastanede uzun bir süreç gerektirmektedir bu süreç içerisinde diğer hastalara ve çevreye yayılma riski artmaktadır. ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) çoklu antibiyotik dirençleri nedeniyle en büyük tehdidi oluşturan ve dikkat çeken nozokomiyal infeksiyon etkenleridir. Veteriner hekimlik alanında nozokomiyal infeksiyonlar gün geçtikçe

daha fazla önem taşımaktadır. *A. baumannii* ile ilişkili veteriner hastane infeksiyonları son yıllarda artarak rapor edilmeye başlanmıştır. Çoklu antibiyotik direncine sahip *A. baumannii* suşlarının neden olduğu infeksiyonlara karşı karbapenem grubu antibiyotikler kullanılmaktadır fakat karbapeneme karşı da direnç gösteren *A. baumannii* suşları bulunmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütünün 2017’de yayınlamış olduğu yeni antibiyotik keşfi gerektiren bakteriler listesinde ilk sırada karbapenem dirençli *A. baumannii* bulunmaktadır. Bu nedenle tıp alanında olduğu kadar veteriner tıp açısından da önemli bir nozokomiyal patojen olan *A. baumannii*’nin tek tıp, tek sağlık ilkelerinin benimsenmekte olduğu günümüzde insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da yayılmasının önlenmesi ve direnç profillerinin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Ülkemizde beşeri hekimlik alanında *A. baumannii* ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır, fakat veteriner hekimlik alanında bu çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Bu çalışmada kedi ve köpeklerde *A. baumannii* izolasyon oranlarının saptanması ve antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. *Acinetobacter baumannii*'nin Genel Özellikleri

Acinetobacter spp. ilk olarak Hollandalı bir mikrobiyolog Beijerinck tarafından 1911 yılında topraktan izole edilmiş ve *Micrococcus calcoaceticus* olarak tanımlanmıştır. Daha sonrasında benzer mikroorganizmalar tanımlanmış birçok farklı isimle adlandırılmıştır. Bu isimlerin en bilinenleri arasında *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolysans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Herellea vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum* ve *Achromobacter mucosus* bulunmaktadır. *Acinetobacter* ismi ilk olarak Brisou ve Prevot tarafından 1954'te *Achromobacter* cinsi içindeki hareketsiz mikroorganizmaları hareketli mikroorganizmalardan ayırmak için önerilmiştir. *Acinetobacter* kelimesi Yunanca hareketsiz anlamına gelen 'akinetos' kelimesinden köken almaktadır. Fakat bu tanım 1968 yılına kadar kabul görmemiştir (Peleg ve diğ., 2008). 1968 yılında Baumann ve ark. yaptıkları çalışmada morfolojik ve biyokimyasal özelliklerini ayrıntılı olarak incelediklerinde kabul edilmiştir ve daha önce tanımlanmış olan farklı isimler verilmiş türlerin aslında tek bir cinse ait olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışma ışığında 1971 yılında bu bakteriler Moraxellaceae ailesi, *Acinetobacter* cinsi olarak sınıflandırılmışlardır (Baumann ve diğ., 1968, Bergogne-Berezin, 1995). *Acinetobacter calcoaceticus*, Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1974 yılı baskısında, *Acinetobacter* cinsi içerisinde yer alan ilk tür olarak tanımlanmıştır (Peleg ve diğ., 2008). 1986'da DNA-DNA hibridizasyon yöntemi kullanılarak *Acinetobacter* cinsinde taksonomik bir revizyon gerçekleştirilmiştir ve bu yöntem ile 12 farklı genomik tür belirlenmiştir. Günümüzde birçoğu patojen olmamakla birlikte 80'den fazla tür tanımlanmıştır (<https://www.bacterio.net/genus/acinetobacter> Erişim tarihi:23.04.2024) (Bergogne-Berezin ve Towner, 1996). Tüm *Acinetobacter* türleri içerisinde *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* ve *A. lwoffii* klinik literatürde en sık izole edilen türler olarak belirlenmiştir. *Acinetobacter* türleri içerisinde en önemli etkenler ise *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex adı altında sınıflandırılmış *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* olarak bildirilmiştir (Vijayakumar ve diğ., 2019). Klinik olarak önemli olan bu türler arasındaki fenotipik benzerlik yüksek düzeyde olduğundan biyokimyasal yöntemler ile identifikasyon

güvenilir olarak kullanılamamaktadır (Gerner-Smidt ve diğ., 1991, Nemec ve diğ., 2011). Bu sebeple *Acinetobacter calcaoceticus-baumannii* complex içerisinde yer alan türlerin identifikasyonu için moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda *Acinetobacter* türlerinin neden olduğu infeksiyonların %80'inden fazlasında sorumlu etken olarak *A. baumannii* izole edildiği belirtilmektedir (Nemec ve diğ., 2011, Ayobami ve diğ., 2020)

A. baumannii, *Acinetobacter* cinsi, Gammaproteobacteria alt sınıfı Moraxellaceae familyasına ait boyutları 1-1,5 ile 1,5-2,5 µm ölçülerinde olup basil ya da kokobasil şeklinde Gram negatif, aerob, nonfermentatif, spor üretmeyen, katalaz pozitif, oksidaz negatif, hareketsiz bakterilerdir. Üreme fazında 1-1,5 × 1,5-2,5 µm boyutlarında basil şeklinde fakat üreme fazı dışında kokobasil şeklinde görülmektedirler. Hücre duvarı, Gram negatif hücre duvarı yapısındadır; fakat Gram boyamada peptidoglikan tabakasının kristal viyoleyi tutma eğilimi nedeniyle bazen preparatlarda Gram pozitif kok gibi görünebilmektedir bu da tanımlama kısmında yanıltıcı olabilmektedir. Optimal üreme sıcaklıkları 33-37°C'dir fakat *A. baumannii* 44 °C de üreme özelliği ile diğer *Acinetobacter* türlerinden ayrılmaktadır (Bouvet ve diğ., 1986, Rossau ve diğ., 1991, Gordon ve Wareham, 2010). Rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan kanlı agar, Mac Conkey agar, triptik soy agar gibi besiyerlerinde kolayca üremektedirler. Kanlı agarda opak veya saydam, S formunda koloni oluştururlar. *A. baumannii* kanlı agarda hemoliz oluşturmamaktadır. Mac Conkey agarda ise şeffaf ya da pembemsi S formunda koloniler oluştururlar (Peleg ve diğ., 2008, Jung ve Park, 2015).

A. baumannii, diğer Gram negatif bakterilerle karşılaştırıldığında daha az sayıda virulens faktöre sahip olmakla birlikte son zamanlardaki genomik ve fenotipik analizler sayesinde, bazı önemli virülans faktörleri tanımlanmıştır. Dış membran proteinleri (porinler), lipopolisakkarit, kapsül, biyofilm, Tip IV pili, Tip II sekresyon sistemi ve demir kazanım mekanizmaları virulens faktörlerine örnek olarak gösterilebilir (Harding ve diğ., 2018). *A. baumannii*'nin sahip olduğu virulans faktörler çok yönlü olup, farklı ortamlarda hayatta kalma ve uyum sağlama yeteneğine ve ayrıca hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli infeksiyonlara neden olmasını sağlamaktadır. *A. baumannii*, polistiren ve cam gibi abiyotik yüzeylerde ve epitel hücreleri gibi biyotik yüzeyler üzerinde de biyofilmler oluşturabilmektedir. Endotrakeal tüp ve kateter gibi tıbbi aletler biyofilm oluşturan *A. baumannii* izolatları için ideal ortamlardır (Longo ve diğ., 2014).

2.2. *A. baumannii*'nin Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları

Günümüzde sağlık alanında en önemli sorunlardan biri antibiyotik direncidir. Dünya Sağlık Örgütü, antimikrobiyal direnci son yıllardaki en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olarak göstermektedir ve yayınlanan yeni antibiyotik keşfi gerektiren dirençli bakteriler listesinin ilk sırasında karbapenem dirençli *A. baumannii* yer almaktadır (WHO, 2024). *A. baumannii*, Gram negatif patojenlerin tedavisinde etkili olan birinci ve ikinci nesil sefalosporinler, aztreonam, ertapenem, aminopenisilinler, fosfomisin, kloramfenikol ve trimetoprim gibi birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençlidir (Lee ve diğ., 2017, Tacconelli ve diğ., 2018).

A. baumannii rapor edilmeye başlandığı günden itibaren artarak geliştirdiği çoklu antimikrobiyal direnç nedeni ile klinik önemi daha da artmış ve en önemli nozokomiyal patojenlerden biri olarak tanımlanmıştır (Evans ve diğ.,2023). Antimikrobiyallere karşı direnç gelişiminde en önemli etkenler olumsuz çevre koşullarına kolaylıkla adapte olabilmek yetenekleri ve hızlı genetik mutasyonlar geçirme özelliğine sahip olmasıdır (Howard ve diğ.,2012, Kyriakidis ve diğ., 2021). Karbapenemler, tigesiklin, kolistin, polimiksin, amikasin ve beta laktam kombinasyonları *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılabilen antimikrobiyaller arasında yer almaktadır (Temel ve diğ.,2019). İmipeneme karşı dirençli izolatlar 1990'ların başında ortaya çıkmıştır. İmipenem direnci, *A. baumannii* enfeksiyonlarında en güvenilir tedavi seçeneklerinden biri olduğu için endişe verici olarak yorumlanmaktadır. Son yapılan çalışmalarda karbapenemlere dirençli olarak belirlenen *A. baumannii* izolatlarının aminoglikozid ve florokinolonlara karşı da dirençli olduğu belirlenmiştir. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kolistin yaygın kullanımı sonucunda kolistine dirençli izolatlar da giderek artmaktadır (Paton ve diğ.,1993, Trebosc ve diğ.,2019).

Beta-laktam direnci

Beta-laktam grubu antibiyotiklerin ortak özelliği yapısında beta laktam halkası içermeleridir. Penisilinler, karbapenemler, monobaktamlar ve sefalosporinler bu gruba dahildir (Akova, 2004). Beta-laktam grubu antibiyotiklere direnç 4 tip mekanizme ile gerçekleşmektedir; beta-laktamaz üretimi, penisilin bağlayıcı proteinlerde modifikasyon, por proteinlerinin yapısında ve sayısında değişiklikler, efflux pompa aktivasyonu (Çiftçi ve Aşık 2011, Giamarellou ve diğ. 2008).

Beta laktamazların sınıflandırılmasında yaygın olarak Ambler sınıflaması kullanılmaktadır. beta-laktamazlar; Ambler sınıf A, Ambler sınıf B (metallobetalaktamaz),

sınıf C beta-laktamazlar ve Ambler sınıf D (oksasilinazlar) olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır. Sınıf A, C ve D aktif bölgelerinde serin içerirken, sınıf B kofaktör olarak çinko kullanmaktadır bu nedenle metallobetalaktamaz adını da almaktadır (Ambler 1980).

AmpC beta-laktamazlar, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinleri, penisilinleri, seftazidim, seftriakson ve sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize eden kromozomal sefalosporinazlardır (Jacoby, 2009). Diğer Gram-negatif bakterilerde AmpC gen ekspresyonu indüklenebilirken, *A. baumannii*'de bu genin eksprese edilmesi, genin üst kısmında '*ISAbal*' olarak bilinen insersiyon elementinin bulunmasına bağlıdır. Karbapenemler ve sefepim ise bu enzim tarafından hidrolize edilmez (Heritier ve diğ. 2005).

Ambler sınıf A beta-laktamazlar, büyük plazmidler ile taşınan genler üzerinde kodlanmakta ve penisilinlere, dar spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç sağlamaktadır (Zavascki ve diğ., 2010, Philippon ve diğ., 2016). Ambler sınıfı A genişlemiş spektrumlu beta-laktamazları (GSBL) içeren suşların 1980'lerin başında ortaya çıkmasının ardından, çoklu antibiyotiğe dirençli *A. baumannii*'nin küresel yayılımı hızla gerçekleşmiştir. GSBL'ler, bütün sefalosporinlere ve penisilinler karşı hidrolitik aktivite sergilemektedir. Bu sınıflamada *A. baumannii* tarafından üretilen beta-laktamazlar içerisinde yer alan TEM-1, PER-1, VEB-1, SHV-12, TEM-116, TEM-92, CTX-M-2, CTX-M-43, SCO, PER, VEB, KPC gibi GSBL'ler önemli yer tutmaktadır (Dal ve diğ., 2012, Lee ve diğ. 2017). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, *A. baumannii* izolatlarının ürettiği PER-1 tipi beta-laktamazların yaygın olarak Fransa, Belçika, Kore, ABD'dekine benzer şekilde olduğu ortaya koyulmuştur (Vahaboğlu ve diğ., 1998). *A. baumannii*'nin ürettiği VEB-1 tipi beta-laktamaz salgınları ise Fransa, Belçika ve Arjantin'den bildirilmiştir (Pasteran ve diğ., 2006)

Ambler sınıf D oksasilinaz sınıfı, karbapenemlere direnç sağlar ve internasyonel klonal kompleks (ICC) I, II ve III'lerin yayılımı ile karbapenem direncinde belirgin bir artışa neden olmaktadır. *ISAbal*, *Acinetobacter* türlerindeki oksasilinazları kodlayan genler için bir promotördür (Turton ve diğ., 2006). Sınıf D oksasilinazlara ait 400'den fazla OXA tipi enzim tanımlanmıştır ve birçok varyant aslında karbapenemaz aktivitesine sahiptir. Bu oksasilinaz sınıfı karbapenemlere direnç sağlar. Karbapenem hidrolize edici sınıf D betalaktamazların veya MBL'lerin varlığı *A. baumannii*'deki başlıca karbapenem direnç mekanizmalarından biridir (Lee C-R ve diğ., 2017). Zayıf oksasilinaz etki gösteren OXA-51, *A. baumannii* için intrinsek ve kromozomaldır. Ayrıca *A. baumannii*'nin tüm izolatlarında *bla_{OXA-51}* benzeri gen bulunmasına rağmen sadece *ISAbal* ile komşu olan *bla_{OXA-51}* benzeri genleri taşıyan suşların karbapenem dirençli olduğu gösterilmiştir (Yoon ve diğ., 2004). *A. baumannii*'de kazanılmış

karbapenem hidrolize eden oksisilinaazlar ilk defa 1985'te Edinburg Üniversitesinde izole edilen suşta gösterilmiştir. Enzimin genetik ve biyokimyasal olarak incelenmesinden sonra OXA-23 olarak adlandırılmıştır (Paton ve diğ., 1993).

Ambler sınıf B beta-laktamazlar; kataliz için çinko veya başka bir ağır metal gerektiren metalo-beta-laktamazlardır (MBL). MBL'ler, geniş bir substrat spektrumu sebebiyle karbapenemler de dahil olmak üzere hemen hemen tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilirler, ancak monobaktamları hidrolize edememektedir (Jeon ve diğ., 2015). *A. baumannii*'de çeşitli B sınıfı MBL'ler tanımlanmıştır; IMP, VIM ve NDM-1 NDM-2 gibi (170). IMP ve VIM varyantları aztreonam haricinde karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı güçlü bir hidrolitik etkinliğe ve yüksek düzeyde dirence neden olmaktadır (Çiftçi ve Aşık. 2011). OXA-23, OXA-24, OXA-51 ve OXA-58 gibi OXA'ların altı grupları *A. baumannii*'de yaygındır (Lee ve diğ., 2017).

Beta-laktam direncine yol açan diğer önemli mekanizmalar arasında dış membran proteinlerindeki (OMP) değişiklikler, penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) modifikasyonu ve aktif dışa atım pompaları (efflux) yer almaktadır (Jamal ve diğ., 2018). Karbapenem direncinin oluşumunun, CarO proteinine eklenen rekombinant genler nedeniyle CarO proteininin bozulması sonucu olduğu gözlenmiştir ve CarO proteininin *A. baumannii* içerisine karbapenem akışı ile ilgili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Dış membran proteinleri arasında en çok çalışılan porinlerden biri olan protein CarO proteininin azaltılmış ekspresyonu, bu hipotezi desteklemektedir (Durante-Mangoni ve diğ. 2011). PBP'lerin modifikasyonu sonucunda PBP2'nin azaltılmış ekspresyonu, sulbaktam için direnç gelişimine sebep olmaktadır (Heritier ve diğ., 2005). *A. baumannii* izolatlarında AdeABC adındaki efflux pompasının varlığı, birçok beta-laktam ve diğer antibiyotik sınıflarına karşı direnç oluşumuna sebep olmaktadır (Durante-Mangoni ve diğ. 2011).

Kinolon direnci

Florokinolon direncinin temel mekanizması, *gyrA* ve *parC* genlerindeki mutasyonlar sonucunda DNA giraz (topoizomeraaz II) veya topoizomeraaz IV enzimlerinin yapısında gerçekleşen değişimlerdir (Çiftçi ve Aşık. 2011). Diğer bir direnç mekanizması da ise effluks pompalarının düzenleyici sistemindeki mutasyonlardır. Kinolonları dışarı atılmasını sağlayan efflux pompa sayısının artması veya antimikrobiyal maddenin hücre içerisine girişini sağlayan spesifik dış membran proteinlerinin üretiminin azalması ile gerçekleşmektedir (Almasaudi ve diğ., 2018).

Tetrasiklin ve Tigesiklin direnci

Tetrasiklin direnci için *A. baumannii* izolatlarında iki farklı direnç mekanizması bulunmaktadır. Bunlar efflux pompası ve ribozomal koruma sistemi olarak adlandırılmaktadır. Birinci mekanizma *tetA* ve *tetB*, spesifik transpozon-aracılı efflux pompasıdır. *tetA* sadece tetrasiklini dışarı atmaktadır, *tetB* ise tetrasiklin ve minosiklini dışarı atmaktadır (Guardabassi ve diğ., 2000). İkinci mekanizma ise ribozomu tetrasiklin etkisinden koruyan *tetM* geni tarafından kodlanan ribozomal koruma sistemidir. Ribozomu tetrasiklin etkisinden koruyan ribozomal koruma proteinleri *tetM* geni tarafından kodlanmaktadır. Bu mekanizma tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklinin ribozomdaki hedef bölgesine bağlanmasını engellemektedir (Ribera ve diğ., 2003).

Aminoglikozit direnci

A. baumannii'de aminoglikozid direnci enzimatik, ribozomal ve hücre içi geçirgenliği asetiltransferaz, adeniltransferaz ve fosfotransferaz gibi aminoglikozid modifiye edici enzimlerin üretiminden kaynaklanmaktadır. Bu üç enzimi kodlayan genler bakteriler arasında plazmid ve transpozonlarla yayılım göstermektedir (Dal ve diğ., 2012). Aminoglikozid direnç genleri *Acinetobacter* türlerinde bulunmakta olan sınıf 1 integron yapısının bir parçasıdır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda *A. baumannii* izolatlarının %84'ünün, aminoglikozidleri inaktive etmek için en az iki enzim ürettiği gösterilmiştir (Nemec ve diğ., 2004). Bununla birlikte streptomisin hariç tüm aminoglikozitleri inaktif hale getiren ArmA metilaz tarafından 16S rRNA'nın metilasyonu *A. baumannii* suşlarında bildirilmiştir (Galimand ve diğ., 2005). Gentamisin ve kanamisin dışarı atımını sağlayan AbeM pompasının aktivasyonu, AdeABC efflux pompasının aşırı ekspresyonu sonucu oluşmaktadır. Bu mekanizma da aminoglikozidlere karşı direnç gelişimine neden olmaktadır (Su ve diğ., 2005).

Kolistin direnci

Kolistin direncinde 2 temel mekanizma bulunmaktadır; bunlardan birincisi lipopolisakkarit (LPS) tabakaya katyonik grup eklenmesi, ikincisi ise LPS tabakanın üretiminin tamamen kaybedilmesi olarak bildirilmiştir (Poirel ve diğ., 2017). Kolistin ve polimiksin B'ye karşı direnç, iki bileşenli polimiksin düzenleyici sistem olan PmrA ve PmrB'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. LPS tabakasında gerçekleşen değişiklik için; *pmrB*'de en az bir aminoasit değişimi, *pmrA* ve *pmrB* genlerinin artmış ekspresyonu gerekmektedir. LPS tabakanın tamamen kaybı, lipitA biyosentezinde görevli olan *lpxA*, *lpxC* ve *lpxD* genlerinin inaktivasyonu ile meydana gelmektedir (Cai ve diğ., 2012). Ayrıca *A. baumannii*'de gelişen kolistin direncinde EmrAB efflux pompasının rol

oynayabileceği bildirilmiştir (Lin ve diğ., 2017). Kolistin direnci, bölgesel yayılım ile tüm antimikrobiyal dirençli *A. baumannii* izolatlarının ortaya çıkarmasına neden olmuştur (Sheck ve diğ. 2017).

2.3. *A. baumannii* Enfeksiyonlarında Tanı

Yapılan çalışmalarda infekte hayvanlardan elde edilen *A. baumannii* izolatlarının en çok idrar (Pomba ve diğ.,2014; Kimura ve diğ.,2018; Feßler ve diğ., 2022; Brachelente ve diğ., 2007) ve yara (Nocera ve diğ., 20220; Belmonte ve diğ., 2013; Brachelente ve diğ., 2007) örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir. Sağlıklı hayvanlardan yapılan çalışmalarda ise en çok rektal (Belmonte ve diğ., 2013; Hérivaux ve diğ., 2016; Boonmasawai ve diğ., 2018) ve deri (Mitchell ve diğ., 2018; Ahmad ve diğ., 2011) örnekleri üzerinde çalışıldığı bildirilmiştir. *Acinetobacter* türlerinin çevresel koşullara dayanıklılığı sebebiyle izolasyon için alınan sürüntü örneklerinin Amies transport medium içerisinde 7 güne kadar canlılığını koruyabildiği bildirilmiştir (Łopińska ve diğ., 2020).

Özellikle rektal sürüntü gibi mikrobiyal yükü fazla olan örneklerden *Acinetobacter* türlerinin izolasyonu için selektif besiyerleri geliştirilmiştir. CHROMagar *Acinetobacter*, *Acinetobacter* medium, Herellea agar, Leeds *Acinetobacter* medium, *Acinetobacter* spp. izolasyonu için selektif besiyerleri olarak kullanılmaktadır (Kimura ve diğ., 2018, Mitchell ve diğ., 2018, Sabo ve diğ., 2022). Bu besiyerleri *Acinetobacter* türlerinin doğal dirençli olduğu 1. kuşak sefalosporinleri ve safra asitleri gibi maddeleri içermektedir. CHROMagar ise diğerlerinden farklı olarak bakterilerin ürettiği enzimler tarafından parçalanarak farklı renkte koloniler oluşmasını sağlayan kromojenik substratlar içermektedir (Çiftçi ve diğ., 2015, Ajao ve diğ., 2011). CHROMagar gibi kromojenik besiyerlerinde gerçekleştirilen kültürlerde *Acinetobacter* türleri kırmızı renkli koloniler oluşturmaktadır. Ancak *Pseudomonas* ve *Stenotrophomonas* türleri de CHROMagar'da kırmızı koloniler oluşturduğundan, *Acinetobacter* şüpheli kolonilerin bu türlerden ayrılması gerekmektedir. Bunun için oksidaz testi kullanılmakta ve oksidaz negatif olan *Acinetobacter* türleri, oksidaz pozitif olan *Pseudomonas* türlerinden kolayca ayrılabilir. Fakat oksidaz negatif olan *Stenotrophomonas* türlerinin ayrılması için otomatize mikrobiyoloji sistemleri veya moleküler yöntemler tercih edilmektedir (Çiftçi ve diğ., 2015, Ajao ve diğ., 2011).

Acinetobacter cinsi içerisinde en önemli etkenler *Acinetobacter calcaoceticus-baumannii* complex içerisinde sınıflandırılmış *A. baumannii*, *A. calcaoceticus*, *A. pittii* ve *A. nosocomialis* olarak bildirilmiştir (Vijayakumar ve diğ., 2019). Klinik olarak önemli olan bu

türler arasındaki fenotipik benzerlik yüksek düzeyde olduğundan biyokimyasal yöntemler ile identifikasyon güvenilir olarak kullanılamamaktadır (Gerner-Smidt ve diğ., 1991, Nemec ve diğ., 2011). Bu sebeple *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex içerisinde yer alan türlerin identifikasyonu için moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

Rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında API 20NE, Vitek 2, BD Phoenix ve MicroScan WalkAway gibi manuel ve otomatize sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemler de yine biyokimyasal yöntemler içerisindedir ve *A. calcoaceticus- A. baumannii* complex türleri tam olarak ayrıştırılamamaktadır (Lee ve diğ., 2015, Snyder ve diğ., 2008). Diğer bir yöntem olan matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (Matrix Assisted Laser Desorption İonization Time Of Flight Mass Spectrometry, MALDI TOF-MS) fenotipik yöntemler ile karşılaştırıldığında *A. baumannii* izolatlarını tanımlamada daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Mennaci ve diğ., 2013, Clark ve diğ., 2013, Gözalan ve diğ., 2020). Bununla birlikte, *A. baumannii* izolatlarının kesin olarak tanımlanması için moleküler teknikler hala gereklidir (Wang ve diğ., 2014, Esen ve Gözalan, 2020). Genotipleme ve genetik olarak farklı suşlar arasında ayırım yapmak için moleküler yöntemler şunlardır; spesifik gen (*gyrB*, *bla_{OXA-51}*) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), 16S rRNA gen restriksiyon analizi (ARDRA), amplifiye edilmiş fragman uzunluğundaki polimorfizmi (AFLP), PZR-elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi (PCR-ESI-MS), Pulsed Field Jel Elektroforezi (PFGE), Multilocus Sequence Typing (MLST). Bu yöntemlerden PFGE, MLST aynı zamanda *A. baumannii* izolatlarının dirençli suşları arasındaki klonal ilişkileri saptamada da kullanılmaktadır (Ahmed ve Alp, 2015, Grundman ve diğ., 1995, Zarrilli ve diğ., 2013, Zander ve diğ. 2013, Turton ve diğ., 2006).

Kedi ve köpeklerde *A. baumannii* infeksiyonları

İnsanlarda nozokomiyal infeksiyonlardan sorumlu olan *A. baumannii*'nin hospitalize edilen evcil hayvanlarda da izolasyon oranının arttığı gözlemlenmektedir. Eşlikçi hayvanlarda sıklıkla pnömoni, idrar yolu infeksiyonları, abse ve sepsise neden olabilmektedir (Kimura ve diğ., 2018, Gentilini ve diğ.,2018). Hayvanlarda görülen infeksiyonlarda gün geçtikçe daha sık rapor edilmeye başlayan *A. baumannii* beşeri hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlik için de ciddi bir nozokomiyal patojene dönüşmesinden endişe edilmektedir. Hem insanlarda hem de hayvanlarda benzer ve hatta aynı genetik yapıda izolatların varlığına işaret eden çalışmalar bildirilmiştir (Endimiani ve diğ., 2011, Lupo ve diğ.2016, Kimura ve diğ.,2018). Lupo ve diğ. (2016) Fransa'da idrar yolu infeksiyonu olan kedi ve köpeklerden izole edilen 41 *A. baumannii* izolatını karbapenemlere duyarlılık, OXA karbapenemaz genlerinin varlığı ve

klonal akrabalık açısından incelemişlerdir. Yedi izolatın meropenem ve imipeneme karşı yüksek oranda dirençli olduğu ve aynı zamanda çoklu antibiyotik direncine sahip olduğu saptanmıştır. Yapılan testler sonucunda bu yedi izolatta *bla*_{OXA-23} varlığı belirlenmiştir ve izolatların klonal olarak incelendiğinde %98 benzerlik gösterdikleri bildirilmiştir. OXA-23 üreten *A. baumannii*'nin evcil hayvanlar arasında klonal yayılımı ilk kez gözlemlenmiştir. Endimiani ve diğ. (2011) üniversite hastanesinde yatan kedi, köpek ve atlardan toplanan 19 *A. baumannii* izolatının insanlarda tanımlanan *A. baumannii* izolatlarıyla ortak moleküler özellikleri taşıdığını bildirmişlerdir.

Kimura ve diğ., (2018) 2012-2016 yılları arasında veteriner kliniklerine getirilen kedi ve köpeklerde saptanan 67 *Acinetobacter* spp. izolatından 21 adet *A. baumannii* izolatı elde etmişlerdir. Etkenin deri, idrar, dışkı, ağız ve burun mukozası, kulaktan alınan örneklerden elde edildiğini rapor etmişlerdir. *A. baumannii* izolatlarının direnç profillerini incelediklerinde en yaygın olarak gentamisin direnci olduğunu bunu tetrasiklin, siprofloksasin, trimetoprim sulfametoksazol etkenlerinin takip ettiğini bildirmişlerdir. Tüm izolatların ise piperasillin, seftazidim, sefotaksim, enrofloksasin ve meropeneme duyarlı olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada ayrıca test edilen antibiyotiklere karşı direnç nadir olsa da, insanlarla ilişkili ST klonlarına ait aminoglikozid ve/veya florokinolon dirençli suşların ortaya çıktığını belirlediklerini bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda hospitalize edilen eşlikçi hayvanlarda *A. baumannii* izolasyon oranının arttığı gözlemlenmektedir. Francey ve diğ. (2000) yoğun bakım ünitesinde yatan kedi ve köpekleri 2.5 yıl süre incelemiş, 17 köpek ve 2 kedide *A. baumannii* izole etmişlerdir. İzolasyon yapılan 7 köpekte sistemik infeksiyon belirtileri, 12 hayvanda ise lokal infeksiyon belirtilerin saptandığı bildirilmiştir. Tüm izolatların birinci ve üçüncü nesil sefalosporinler, amoksisilin-klavulanik asit, kloramfenikol ve nitrofurantoin karşı dirençli olduğu saptanmıştır. Maniam ve diğ., (2018) pulmoner adenokarsinom ve *Aspergillus versicolor* infeksiyonu ile klinik tedavisine başlanan bir köpekte, ağızdan aklınan sürüntü örneğinde *A. baumannii* saptadıklarını bildirmişlerdir. *A. baumannii* izolatının hastaya uygulanan kemoterapi sonucu gelişen immunsupresyon sebebiyle sekonder infeksiyona sebep olabildiğini ve bu etkenin tedavi sürecinde sık veteriner kliniği ziyareti sebebiyle nosokomiyal bulaşma ile hasta tarafından alınmış olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (Maniam ve diğ., 2018).

Travma sonrası yaralanmaya bağlı olduğu düşünülen kabızlık sebebiyle hastanede tedaviye alının, durumu ağırlaşmasını takiben ölen bir kediye yapılan postmortem muayene

sonucunda deriden alınan örnekten *A. baumannii* izole edilmiştir. *A. baumannii* izolatının hastada nekrotizan fasiite neden olduğu bildirilmiş, infeksiyon kaynağının da tedavi sırasında uygulanan intravasküler katater olduğunu düşünülmüştür. Aynı zaman dilimi içerisinde hastanede postoperatif infeksiyon ve idrar yolları infeksiyonu tedavisi gören 2 köpekten izole edilen *A. baumannii* izolatlarının aynı antibiyotik direnç profilini gösterdiğini ve bu sonuçların nozokomiyal infeksiyon düşüncelerini desteklediğini bildirmişleridir. Bu durum *A. baumannii* izolatlarının immunsupresif hastalarda veya infekte hastalarda sekonder infektif etken olarak risk faktörü olduğu fikrini güçlendirmektedir (Brachelente ve diğ., 2007).

A. baumannii zoonoz özellikleri konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalara göre bazı çiftlik hayvanlarında, insanlarda daha önce klinik olarak tanımlanmamış farklı klonlar bulunduğu bildirilmiştir (Hernandez-Gonzalez ve diğ., 2020, Rafei ve diğ., 2015). İnsanlarla yakın ilişkide olan eşlikçi hayvanlarda yapılan çalışmalarda ise kedi ve köpeklerdeki idrar yolu infeksiyonundan OXA-23 üreten ST25 *A. baumannii* izole edilmiş, ancak çalışmanın yapıldığı ülkede insanlardan elde edilen ST25 *A. baumannii* izolatlarının çoğunlukla OXA-58 ürettiği belirlenmiştir, bu da epidemiyolojik olarak insanlarda görülen *A. baumannii* izolatlarının eşlikçi hayvanlarda görülenlerden bağımsız olduğunu göstermektedir (Lupo ve diğ., 2017, Jeannot ve diğ., 2014). Portekiz'den bir kedi ve Tayland'dan bir köpekte görülen iki idrar yolu enfeksiyonu vakasında, OXA-23 üreten ST2 *A. baumannii* tespit edilmiştir (Pomba ve diğ., 2014; Chanchaithong ve diğ., 2018). Bu ülkelerde insanlarda da OXA-23 üreten *A. baumannii* ST2 rapor edilmiştir; bu da bu tür klonların hem insanlara hem de hayvanlara adapte olabileceğini, zoonotik bir soyu ve olası toplum edinimini temsil ettiğini göstermektedir. Bu çalışmalarda hayvanlardan ve insanlardan izole edilen *A. baumannii* izolatları arasında bir farklılaşma olmadığı, izolatlar arasında gen akışı olduğu ve bu izolatların klonal olarak birbirine çok benzediği bildirilmiştir (Lupo ve diğ., 2016, Wilharm ve diğ., 2017). Hayvanlarda bulunan *A. baumannii* klonları kendi başlarına bir halk sağlığı riski oluşturmaya bile bu izolatlarda bulunan direnç genleri ilgili *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi önemli insan patojenlerine genetik olarak aktarılması bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Hernandez-Gonzalez ve diğ., 2022).

Sağlıklı eşlikçi hayvanlardan alınan örneklerden yapılan çalışmalarda ise *A. baumannii* taşıyıcılığı incelenmiştir. Belmonte ve diğ. (2014), Reunion Adası'nda yaptıkları bir çalışmada kedi ve köpeklerdeki *A. baumannii* taşıyıcılığını incelemiş, 138 kedi ve köpeğin rektum, ağız ve varsa yaralarından alınan örnekler sonucunda *A. baumannii* izolasyon oranını %6,5 olarak saptanmışlardır. İzolatların %88,8'inin tiktarsilin, karbapenemler,

aminoglikozidler, rifampisine duyarlı olduğu, siprofloksasin ve kotrimoksazole dirençli olduğu, diğerk tek izolattın ise tüm antibiyotiklere dirençli olduğu belirlenmiştir (Belmonte ve diğ., 2014). Hérivau ve diğ. (2016) ise Fransa’da 104 köpek ve 46 kedi olmak üzere 150 eşlikçi hayvanda karbapenemaz üreten *A. baumannii* taşıyıcılığını incelemişler, toplanan oral ve rektal sürüntü örneklerinden *A. baumannii* izolasyon oranı %2.7 olarak tespit edilmiştir. Elde edilen 4 izolattan 2’sinin karbapenem direnç geni olan *bla_{oxa-23}* taşıdığını saptamışlardır (Hérivau ve diğ., 2016). Mitchell ve diğ. (2018) İngiltere’de *Acinetobacter* türlerinin sağlıklı köpeklerin derisinde dağılımını incelemişler, 40 köpeğin 4 farklı deri bölgesinden alınan sıvabların incelenmesi sonucunda 10 köpeğin birden fazla bölgesinden *Acinetobacter* spp. izolasyon oranı %25 olarak tespit edilmiştir (Mitchell ve diğ., 2018). Boonmasawai ve diğ., (2018) 159 sağlıklı köpekten aldıkları örneklerden 21 adet *A. baumannii* izole etmişler ve izolasyon oranını %5,8 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda *A. baumannii*’nin eşlikçi hayvanların sağlıklı mikrobiyotasında da bulunabileceği göstermektedir.

3. YÖNTEM

3.1. GEREÇLER

3.1.1. Örnekler

Çalışmada Mart 2022 ve Haziran 2023 tarihleri arasında farklı nedenlerle muayene amacıyla İÜ-C, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniğine ve özel veteriner kliniklerine getirilen 100 kedi ve 100 köpeğin deri yüzeylerinden, ağız içi mukozalarından ve rektumlarından toplam 600 sürüntü örneği alındı. Örnek alınan kedi ve köpeklerin yaş, cinsiyet, ırk, yetiştirilme şekli gibi bilgileri kaydedildi. Deriden alınan sürüntü örnekleri vücudun iki farklı noktası (aksillar ve inguinal bölge) seçildi. Tüm sürüntü örnekleri Amies transport besiyeri ile İÜ-C, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına soğuk zincirde ulaştırıldı. Laboratuvara ulaştırılan örneklerin bekletilmeden ekimleri yapıldı.

Örnek alınan köpeklerin 63'ünün evde, 37'sinin ise bahçe ortamında yaşadığı; kedilerin ise tamamının evde yaşadığı belirlendi. Köpeklerin 29'u dişi, 71'i erkek, kedilerin ise 66'sının dişi, 34'ünün erkek olduğu saptandı. Kedi ve köpeklerde örnek alımından en az 3 gün öncesine kadar antibiyotik kullanımının bulunmadığı, son bir yıl içerisinde 25 kedi ve 31 köpeğin bir dönemde antibiyotik kullandığı bilgisi alındı.

Tablo 3.1 Örnek alınan kedi ve köpeklere ait bilgiler

DEĞİŞKENLER	Kedi (n,%)	Köpek (n,%)
YAŞ (YIL)		
<1	6 (%6)	5 (%5)
1-6	75 (%75)	71 (%71)
>6	14 (%14)	24 (%24)
Bilinmiyor	5 (%5)	-
BAKIM ORTAMI		
Ev	100 (%100)	63 (%63)
Dış ortam	-	37 (%37)
CİNSİYET		
Dişi	66 (%66)	29 (%29)
Erkek	34 (%34)	71 (%71)
SON BİR YILDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	25 (%25)	31 (%31)

3.1.2. Besiyerleri

3.1.2.1. CHROMagar™ Acinetobacter(CHROMagar LOT:P002518,164G)

İçerik: Agar 15g/l, Peptone ve Yeast extract 12g/l, Salts 4.0g/l, Chromogenic mix 1.8g/l (pH7.0 +/- 0.2 15-30 °C)

Hazırlanışı: 32,8 gr toz besiyeri tartıldı. 1 litre distile su içerisinde eritildi ve içerisine 4 ml sıvı supplement (CHROMagar™ Acinetobacter Supplement (CHROMagar LOT:210814) ilave dildi. Sıcak su banyosunda 100 °C’de sürekli karıştırarak kaynatılarak sterilize edildi. Steril petri kutularına döküldü, donduktan sonra kullanılıncaya kadar +4 °C’de saklandı.

3.1.2.2. Tryptic Soy Broth (MERCK 1.054459.0500)

İçerik: Peptone from casein 17.0 g/L, Peptone from soymeal 3.0 g/L; D(+) Glucose 2.5 g/L; Sodium chloride 5.0 g/L; di-Potassium hydrohen phosphate 2.5 g/L. (pH 7.3±0.2, 25°C).

Hazırlanışı: Toz besiyerinden 2.8 gr tartıldı ve 100 ml distile su içerisinde eritildi. 4'er ml steril cam tüplere dağıtılarak, 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilize edildi. Besiyerleri soğuduktan sonra kullanılıncaya kadar +4°C’de muhafaza edildi.

3.1.2.3. Mueller Hinton Agar (HIMEDIA LOT: 0000301600)

İçerik: Casein acid hydrolysate 17.50 g/l, Meat infusion solids 2 g/l, Soluble starch 1.5 g/l, Agar 17.0 g/l. (Final pH 7.3 ± 0.1, 25°C).

Hazırlanışı: Toz besiyerinden 19 gr tartıldı ve 500 ml distile su içerisinde eritildi. 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilize edildi. Sterilizasyon sonrası besiyeri, her petriye 25 ml olacak şekilde tek kullanımlık plastik petrilere dağıtıldı. Oda ısısında bekletilen petriler, besiyeri katılaştıktan sonra kullanılıncaya kadar +4°C’de muhafaza edildi.

3.1.3. Etken identifikasyonu ve Antibiyotik duyarlılıkların belirlenmesi

3.1.3.1. BD Phoenix NMIC/ID-433 (BD, LOT: 0161577)

Acinetobacter spp. olarak belirlenen izolatların tür düzeyinde identifikasyonlarının gerçekleştirilmesi ve aynı zamanda antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması için kullanıldı. BD Phoenix ID Broth [BD, LOT: 0324007 (Potassium chloride 7.5 g/l, Calcium chloride 0.5 g/l, Tricine glycine 0.895 g/l, Polysorbate 80 0.025%.)] izolatların identifikasyonu aşamasında kullanıldı.

BD Phoenix AST Broth [BD, LOT: 0324007 (Mueller-Hinton broth 22g/l, Polysorbate 80 0.01%)] izolatların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması aşamasında kullanıldı. Kit içerisinde bulunan antibiyotikler: amikasin, amoksisilin-klavulanik asit, ampisilin, ampisilin-

sulbaktam, sefazolin, sefepim, seftazidim, seftazolan-tazobaktam, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, kolistin, ertapenem, gentamisin, imipenem, levofloksasin, meropenem, piperasilin-tazobaktam, tigesiklin, trimetoprim-sulfametaksazol.

3.1.3.2. Antibiyotik Diskleri

Antibiyotik duyarlılık testi için BD Phoenix'te bulunmayan sefotaksim (30 µg) ve tetrasiklin (30 µg) antibiyotik diskleri kullanıldı.

3.1.4. Ayıraçlar ve Kimyasallar

Oksidaz İdentifikasyon Stikleri (Diagnostics LOT: 202102121): İzolatların oksidaz enzimini tespit etmek amacıyla kullanıldı.

%3 Hidrojen Peroksit Solüsyonu: İzolatların katalaz enzimini belirlemek amacıyla kullanıldı.

Gram Boyama Seti (HIMEDIA LOT:0000422850): İzolatların Gram boyanma özelliklerinin belirlenmesi için kullanıldı.

%50 Gliserol (Reidel-de Haen LOT: 61090): Stok gliserolden 50 ml alındı ve 50 ml distile su ilave edildi, 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildi. İzole edilen bakterilerin -20°C'de saklanması aşamasında kullanıldı.

3.1.5. Moleküler Çalışmalar

3.1.5.1. DNA Ekstraksiyonu

DNA ekstraksiyonu için %5'lik Chelex solüsyonu kullanıldı. Bu amaçla 100 ml distile suya 5 gr Chelex Molecular Biology Grade Resin (Bio-Rad Cat: 142-1253 LOT: 64290231) eklendi ve %5'lik solüsyon hazırlandı.

3.1.5.2. Primerler

A. baumannii şüpheli izolatların tür düzeyinde identifikasyonunun doğrulanması için tür spesifik *OXA-51-(R (5'-TGGATTGCACTTCATCTTGG-3' ve F(5'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG-3'))* dizilimleri kullanıldı (Turton ve diğ. 2006). Primerler üretici firmanın belirttiği şekilde 1X TE Buffer kullanılarak 100 µM konsantrasyonda stok solüsyon olarak hazırlandı.

3.1.5.3. DNA Amplifikasyon

PCR'da kullanılmak amacıyla Mastermix 2X (Thermoscientific PCR Mastermix 2X, LOT:01179822) Taq DNA polimeraz 0.05 U/ul, reaction buffer, 4 mM MgCl₂ ve her nükleotitten 0.4 mM içeren hazır karışım kullanıldı. PCR karışımı istenilen hacme ulaşmak için Molecular Grade Water, Nuclease Free (Thermoscientific, LOT: 00858054) kullanıldı.

3.1.5.4. Agaroz Jel Elektroforez

Agaroz jel elektroforez için %1 oranında hazırlanan jel kullanıldı. Bunun için 1 gr agaroz (Invitrogen UltraPure Agarose) 100 ml 1X TAE (Invitrogen Ultrapure 10 X TAE

Buffer) içerisinde eritildi. Karışım homojen hale gelinceye kadar çalkalandı. Mikrodalgada ısıtılarak çözünmesi sağlandı daha sonra oda ısısında 60 °C'nin altına düşmeyecek şekilde soğutuldu. Karışımın içerisine 8 µl ethidium bromide (SIGMA E-1385) eklendi bu işlemlerin ardından hazırlanan karışım, PCR ampikon sayısına uygun olarak seçilen büyüklükteki kalıp tepsisi içerisine döküldü ve tepsiye taraklar yerleştirilerek donması için bekletildi. Jel katılaştıktan sonra taraklar çıkartıldı ve içerisinde 1X TAE bulunan elektroforez tankına alınarak yükleme aşamasına hazır hale getirildi. Amplifiye ürünlerin yürütülmesi sonrasında bantların bp uzunluklarının saptanmasına referans olması için GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder (Thermoscientific, LOT: 01028183) kullanıldı. Pozitif ve negatif kontrollerin, çoğaltılan ürünlerin agaroz jelde bulunan kuyucuklara yüklenmesi sırasında Loading Dye (Thermoscientific, 6X DNA Loading Dye, LOT: 00708110) kullanıldı.

3.1.5.5. Kontrol Suş

PCR çalışmalarında pozitif kontrol olarak kullanmak amacıyla İÜ-C, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonunda bulunan *A. baumannii* saha izolatu kullanıldı.

3.1.6. Diğer Gereçler

Etkenlerin izolasyonu ve identifikasyonu amacıyla İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan etüv (Nuve), otoklav (Nuve), bunsen beki, benmari, mikroskop (Canon), biyogüvenlik kabini, BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji cihazı, BD PhoenixSpec nephelometer, +4°C buzdolabı, -20°C derin dondurucu, titanyum uçlu iğne ve halka özeler, tek kullanımlık plastik özeler kullanıldı.

İzolatların tür düzeyinde identifikasyonlarının gerçekleştirilmesi amacıyla yapılan moleküler çalışmalarda; otomatik pipetler (Eppendorf Research Plus, 0,5-10 µl, 10-100 µl, 100-1000 µl), pipet uçları (ISOLAB), kuru ısıtıcı blok (Biosan, Bio TDB- 100), vorteks (VELP. Scientifica), santrifüj cihazı (Denville 260 D), PCR Thermal Cycler (Himedia, SACEM Life Technologies), agaroz jel elektroforez sistemi (Agagel mini-wide), mini spin santrifüj (Eppendorf), UV Transilluminator (Infinity, Vilber Lourmat), PCR tüpleri (AXYGEN, 0.2 ml RNase, DNase Free, LOT: 15216382), mikrosantrifüj tüpü (ISOLAB), mikrodalga ısıtıcı (Vestel) kullanıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. İnceleme örneklerinden *A. baumannii* izolasyonu

Amies taşıyıcı besiyeri içerisinde laboratuvara ulaştırılan sürüntü örneklerinin CHROMAgar *Acinetobacter* besiyerine ekimleri yapıldı ve 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı (Kimura ve diğ. 2018). İnkübasyon süresi sonunda üreme gerçekleşen petrillerdeki koloni tipleri makroskobik olarak incelendi. Bu kolonilerden yapılan Gram boyalı preparatlar incelendi. Uygun makroskobik ve mikroskobik morfolojiye sahip koloniler CHROMAgar *Acinetobacter* besiyerine pasajlanarak saflaştırıldı. Saf kolonilere katalaz ve oksidaz testleri yapıldı.

Katalaz testi amacıyla, lam üzerine %3'lük H₂O₂ damlatıldı ve üzerine bir öze dolusu saf olarak üreyen koloniden bırakıldı, ardından gaz oluşumu gözlemlendi. Kabarcıkların gözlemlendiği izolatlar katalaz pozitif olarak değerlendirildi (Gary ve diğ., 2017).

Oksidaz testi amacıyla, saf olarak üreyen kolonilerden bir öze dolusu alınarak oksidaz sticklerine sürüldü ve bir dakika bekletildi. Bu süre sonunda renk değişiminin olmaması negatif, mor ve koyu mavi renk gözlenmesi oksidaz pozitif olarak değerlendirildi (Gary ve diğ., 2017).

Katalaz pozitif ve oksidaz negatif olarak belirlenen *Acinetobacter* spp. şüpheli izolatlar Tryptic Soy Broth (TSB)'a pasajlandı ve aerobik ortamda 37°C'de 24 saat inkübe edildi. TSB'de üreyen kültürler, ileri çalışmalar için %20 gliserol eklenerek -20°C'de steril cryo tüpte saklandı.

3.2.2. İnceleme örneklerinden *A. baumannii* identifikasyonu

A. baumannii identifikasyonu amacıyla BD Phoenix otomatize mikrobiyoloji sistemi kullanıldı. *Acinetobacter* spp. şüpheli izolatların saf kültürleri ile kitte bulunan ID solüsyonu içerisinde 0.5 McFarland yoğunluğunda bakteri süspansiyon hazırlandı. Hazırlanan bu süspansiyondan 25 µl hacimde alındı ve kitte bulunan AST solüsyonu içerisine eklendi. AST solüsyonunun içerisine ayrıca yine kit içerisinde bulunan AST İndikatör solüsyonu eklendi. Hazırlanan karışımlar cihaza ait panellere yüklendi ve paneller cihaza yerleştirildi. İdentifikasyon sonuçları 24 saat içerisinde elde edildi.

3.2.2.1. *A. baumannii* izolatlarının PCR ile Doğrulanması

BD Phoenix cihazı ile *A. baumannii* olarak belirlenen izolatların tür düzeyinde identifikasyonunu doğrulama amacıyla tür spesifik intrinsik *bla*_{OXA-51} gen primerleri kullanılarak PCR yapıldı (Turton ve diğ. 2006). Bu amaçla öncelikle Kariyama ve ark (2000) yöntemine göre izolatlardan DNA ekstraksiyonu yapıldı. Kısaca, DNAaz ve RNAaz içermeyen

mikrosantrifüj tüplerine 200 µl %5 Chelex solusyonu ilave edildi. Üzerine DNA ekstraksiyonu yapılmak üzere, TSB'ye pasajlanan izolatlardan 200 µl ilave edildi ve karışım vortex ile homojen hale getirildi. 100°C'de 10 dakika kuru ısıtıcı blok içerisinde bekletilen karışım, 12.500 rpm hızında 3 dakika santrifüje edildi ve santrifüj sonrasında süpernatant alınarak -20 °C'de saklandı (Kariyama ve diğ., 2000).

DNA Amplifikasyonu

PCR karışımı son hacmi 25 µl olacak şekilde; her primerden 10 pmol konsantrasyonunda 1'er µl, mastermix karışımından 12.5 µl, DNaz ve RNaz'dan arındırılmış moleküler grade distile sudan 8.5 µl, son olarak her bir izolat için DNA ekstraktından 2 µl hacminde eklenerek hazırlandı (Turton ve diğ. 2006). Hazırlanan PCR karışımı amplifikasyon için thermal cycler cihazına yerleştirildi. Amplifikasyon için thermal cycler cihazında; 94°C'de 3 dakika ön denatürasyon ve ardından 35 döngü olacak şekilde 94°C'de 45 saniye, 60°C'de 45 saniye, 72°C'de 1 dakika ve son uzama 72°C'de 5 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen amplifiye ürünler agaroz jelde yürütülüne kadar +4°C'de bekletildi.

Agaroz Jel Elektroforezi

Hazırlanan %1 agaroz jelde bulunan kuyucuklara sırasıyla; DNA marker (100bp), pozitif ve negatif kontrol ve şüpheli izolatlar ait amplikonlar eklendi. İlk kuyucuğa 5 µl DNA marker, ardından diğer kuyucuklara sırasıyla amplifiye DNA ürünlerinden 10 µl alınarak, 2 µl loading dye ile karıştırılarak jele yüklendi. Yükleme yapılan jele 100 volt elektrik akımında 35 dakika elektroforez uygulandı. Süre sonunda jel tanktan alınarak transillüminatöre aktarıldı ve UV altında oluşan bantlar değerlendirildi. 353 bp bant oluşumu gözlenen izolatlar *A. baumannii* olarak identifiye edildi (Turton ve diğ. 2006).

3.2.3. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması

A.baumannii olarak identifiye edilen izolatların BD Phoenix kiti içerisinde bulunan antibiyotiklere karşı duyarlılıkları identifikasyon ile eş zamanlı olarak belirlendi. *A.baumannii* kit içinde bulunan ampisilin, amoksisilin klavulonik asit, sefazolin, sefuroksim ve ertapeneme karşı doğal dirençli olması nedeniyle değerlendirilmedi. İdentifikasyon kısmında belirtilen şekilde kitte bulunan ID solüsyonu içerisinde 0.5 McFarland yoğunluğunda hazırlanan süspansiyondan 25 µl hacimde alındı ve AST solüsyonu içerisine eklendi. AST solüsyonunun içerisine ayrıca yine kit içerisinde bulunan AST İndikatör solüsyonu eklendi (EUCAST v14.0).

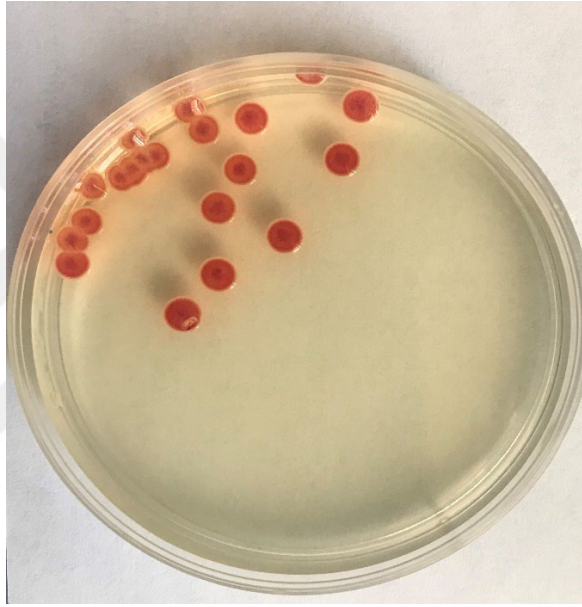
BD Phoenix otomatize sistem içerisinde bulunmayan antibiyotiklerden sefotaksim (30 µg) ve tetrasiklin (30 µg) için ise Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. İzolatlardan steril %9'luk FTS içerisinde 0.5 McFarland standartında süspansiyonlar hazırlandı. Steril svablar ile Mueller-Hinton agar üzerine yayma ekim yapıldı. Antibiyotik diskleri agar yüzeyine yerleştirildi. Besiyerleri 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı ve süre sonunda zon çapları CLSI standartlarına göre değerlendirildi (CLSI, 2023).



4. BULGULAR

4.1. *A. baumannii* İzolasyonu

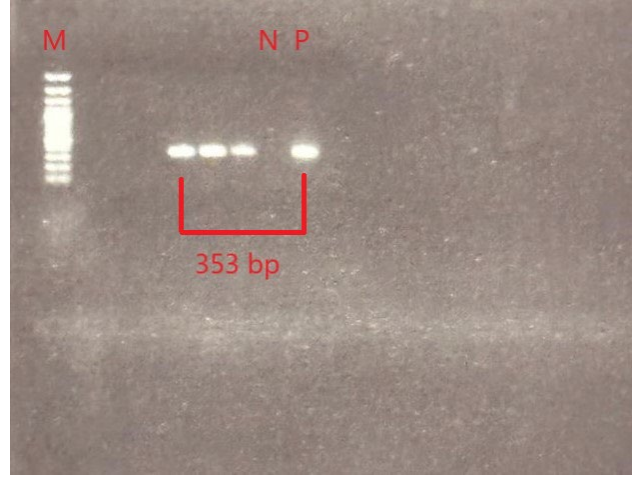
Kedi ve köpeklerden alınan örneklerin CHROMagar *Acinetobacter* besiyerine ekimi sonucu 20 örnekte kırmızı renkli S formunda şüpheli koloniler izole edildi (Şekil 4.1). Elde edilen saf kültürlerde 20 adet şüpheli kolonilere katalaz ve oksidaz testleri yapıldı ve katalaz pozitif, oksidaz negatif özellik gösteren 12 izolat *A. baumannii* şüpheli olarak değerlendirildi.



Şekil 4.1 CHROMagar™ Acinetobacter’de *A. baumannii* kolonileri

Otomatize sistem BD Phoenix ile 12 şüpheli izolatlardan 3 (%25)’ü *A. baumannii* olarak tanımlandı. Diğer izolatların 4’ü *A. calcoaceticus/baumannii* complex, 2’si *Moraxella* sp., 2’si *Pseudomonas* sp. olarak tanımlanırken, bir izolat tanımlaması cihaz tarafından yapılamadı.

Otomatize sistemde tanımlanan izolatların doğrulanması için tür spesifik intrinsik *bla_{OXA-51}* primerleri ile yapılan PCR sonucunda da 3 izolatın 353 bp’de bant oluşturduğu saptandı.



Şekil 4.2 *A. baumannii* olarak tanımlanan izolatların agaroz jel elektroforez görüntüsü (M: marker, N: negatif kontrol, P: pozitif kontrol)

Sonuç olarak köpeklerde 2 (%2), kedilerde 1 (%1) *A. baumannii* izolasyonu yapıldı. Köpeklerden elde edilen 2 izolatın biri deriden diğeri ise ağız mukozasından izole edildi. Kedilerden elde edilen bir *A. baumannii* izolatu ise deriden izole edildi. (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Tablo 4.1 İncelenen kedilerde *A. baumannii* pozitiflik oranları

DEĞİŞKENLER	TOPLAM (n,%)	<i>A.baumannii</i> pozitif (n,%)	<i>A.baumannii</i> negatif (n,%)
YAŞ (YIL)			
<1	6 (%6)	0	6 (%100)
1-6	75 (%75)	0	75 (%100)
>6	14 (%14)	1 (%7,14)	13 (%92,85)
Bilinmiyor	5 (%5)	0	5 (%100)
BAKIM ORTAMI			
Ev	100 (%100)	1 (%1)	99 (%99)
Dış ortam	0	0	0
CİNSİYET			
Dişi	66 (%66)	1 (%1,5)	65 (%98,5)
Erkek	34 (%34)	0 (%0)	34 (%100)
SON BİR YILDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	25 (%25)	0 (%0)	25 (%100)

Tablo 4.2 İncelenen köpeklerde *A. baumannii* pozitiflik oranları

DEĞİŞKENLER	TOPLAM (n,%)	<i>A.baumannii</i> pozitif (n,%)	<i>A.baumannii</i> negatif (n,%)
YAŞ (YIL)			
<1	5 (%5)	0	5(%100)
1-6	71 (%71)	2 (%2,82)	69 (%97,18)
>6	24 (%24)	0	24(%100)
BAKIM ORTAMI			
Ev	63 (%63)	2 (%3,17)	61 (%96,83)
Dış ortam	37 (%37)	0	37 (%100)
CİNSİYET			
Dişi	29	1 (3,45)	28 (%96,55)
Erkek	71	1 (%1,41)	70 (%98,59)
SON BİR YILDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI	31 (%31)	2 (%6)	29 (%94)

4.2. *A. baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

A. baumannii izolatlarının antibiyotik duyarlılık profilleri BD Phoenix ve disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirildi. Duyarlılık testi sonuçlarına göre kedi deri ve köpek ağız mukozası örneklerinden elde edilen *A. baumannii* izolatlarının kullanılan tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu saptandı. Yalnızca köpek deri örneğinin amikasin, gentamisin, trimetoprim-sulfametoksazol ve sefotaksime orta duyarlı olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

A. baumannii, nozokomiyal infeksiyonlara neden olan etkenler içerisinde tüm dünyada giderek artan bir öneme sahiptir. Bunun en büyük nedenleri de hızla geliştirdiği antimikrobiyal direnç ve uzun süre abiyotik yüzeylerde canlı kalabilmesini sağlayan virulans özellikleridir (Kyriakidis ve diğ., 2021, Çalışkan ve Kirişçi, 2020). Birçok antibiyotiğe karşı doğal dirençli olmalarının yanı sıra (Antunes ve diğ., 2014) Gram-negatif bakterilerden kaynaklanan infeksiyonların tedavisinde tercih edilen birçok antibiyotiğe de direnç geliştirmesi *A. baumannii*'nin kontrolü ve tedavisini zor bir hale getirmektedir (Van der Kolk ve diğ., 2019). Antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* suşlarının giderek yayılması, tedavi seçeneklerinin sınırlı kalmasına yol açmakta, özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler açısından sorun daha da önemli bir hal almaktadır (Kyriakidis ve diğ., 2021). Günümüzde, veteriner hekimlik alanında *A. baumannii* izolasyon oranları ve bu patojenin antibiyotik duyarlılık profilleri hakkında yapılan güncel çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Ülkemizde, bu konuya ilişkin yapılan en güncel tarama çalışması da bir doktora tez çalışması ile sınırlıdır (Kaan Y., 2005).

A. baumannii'nin nozokomiyal bir patojen olmasının yanında insanlarda cildin bakteriyel mikrobiyotasının bir parçası olabileceği ve sağlıklı yetişkinlerin %40'ından fazlasının deri ve mukozalarında bulunabileceği bildirilmiştir (Morgan ve diğ., 2010). Aynı şekilde insanlarla yakın temasta olan eşlikçi hayvanların sağlıklı derisinde bulunabileceği bildirilmiştir (Mitchell ve diğ., 2018). Bu konuda yapılan çalışmalarda Belmonte ve diğ., (2014) klinik olarak sağlıklı kedi ve köpeklerde *A. baumannii* izolasyon oranını %6,5 olarak bildirmişlerdir. Araştırmacılar, *A. baumannii* izole edilen hayvanlarla ilgili bulaşmanın nozokomiyal olup olmadığını geçmişe dönük olarak araştırmışlar ve 9 eşlikçi hayvandan 3'ünün yatar hasta olarak klinikte bir günden fazla kaldığını saptamışlardır. Diğer 6 eşlikçi hayvanın ise daha önceden kliniklerde yatar hasta olarak kalıp kalmadığı ile ilgili bilgi bulunmadığını belirterek sokak hayvanlarının taşıyıcı olabileceğini ve bu 6 eşlikçi hayvanın sokak hayvanları vasıtasıyla etkeni almış olabilecekleri hipotezini öne sürmüşlerdir. Hérivaux ve diğ., (2016) benzer şekilde sağlıklı 104 köpek ve 46 kediden ağız ve rektal sıvab örneklerini incelemişlerdir ve tümü köpeklerden olmak üzere 4 (%2,6) adet *A. baumannii* izole etmişlerdir. Mitchell ve diğ., (2018) sağlıklı köpeklerin derisinde *Acinetobacter* türlerinin dağılımını incelemişlerdir. 40 köpeğin 4 farklı deri bölgesinden alınan sıvabların incelenmesi sonucunda 10 köpeğin birden fazla bölgesinden olmak üzere %25 oranında

Acinetobacter spp. tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarına göre bir köpeğin ağız çevresi ve kasık bölgesinden alınan örneklerden *A. baumannii* izolasyon oranının %2,5 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir. Boonmasawai ve diğ., (2018) barınakta yaşamakta olan 159 sağlıklı köpekten aldıkları rektal sıvab örneklerinden 21 adet *A. baumannii* izole etmişler ve izolasyon oranını %5,8 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda *A. baumannii*'nin eşlikçi hayvanların sağlıklı mikrobiyotasında da bulunabileceği göstermektedir.

Literatürde eşlikçi hayvanlardan alınan örneklerde izolasyon oranı %2,5 ve %6,5 arasında değişmektedir. Bu çalışmada klinik sağlıklı kedi ve köpeklerin deri, ağız ve rektal sürüntü örnekleri incelendi ve izolasyon oranı %1,5 (köpeklerde %2, kedilerde %1) olarak bulundu. Bu izolasyon oranı, literatürde bulunan sağlıklı hayvan çalışmalarından düşüktür. Bu durum kedi ve köpeklerin yaşam ortamları ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek oranlarda izolasyonların bildirildiği çalışmalar incelendiğinde %6,5 oranında izolasyon yapan Boonmasawai ve diğ. (2018) barınakta yaşayan sağlıklı köpeklerden örnek topladığı ve %5,8 pozitiflik saptayan Belmonte ve diğ. (2014) ise sokak hayvanlarıyla etkileşim halinde olan köpeklerden örnekler topladığı göze çarpmaktadır. Bu tez çalışmasında örnek alınan kedi ve köpeklerin çoğunluğu ev içerisinde yaşamakta, bahçede olanların ise sokaktaki diğer köpeklerle etkileşimi bulunmamaktaydı. Toplu yaşam ve diğer köpeklerle etkileşimin *A. baumannii* izolasyon oranını arttırdığını öneren çalışmalar göz önüne alındığında bu tez çalışmasında düşük oranda izolasyonun olmasının bir nedenin de bu durum olabileceği önerilmektedir. *A. baumannii* izolasyonlarının 2'si köpekten alınan ağız ve deri, diğeri ise kediden alınan deri örneğinden gerçekleşti. İzolasyon oranları çok düşük olsa da aynı hayvanların farklı bölgelerinden ekim yapılmasına karşın sadece tek bir bölgeden izolasyon olması göze çarpmaktaydı. Özellikle de insanlarla temasta da önemli bir rol oynayan deri yüzeyinden izolasyonun olması etkenin zoonoz özelliği nedeniyle önemli bulundu.

Eşlikçi hayvanlarda *A. baumannii* ile ilgili önceki çalışmaların çoğu veteriner kliniklerinde ve hastanelerinde yapılmıştır. Ancak, bu çalışmalar sadece klinik vakalardan ve retrospektif çalışmalardan elde edilen *A. baumannii* izolatlarını içermektedir. (Francey ve diğ., 2000, Endimiani ve diğ., 2011, Pomba ve diğ., 2014, Gentilini ve diğ., 2018). İsviçre'de 2,5 yıl boyunca veteriner fakültesi hastanesi yoğun bakım ünitesine gelen kedi ve köpeklerden alınan örnekler incelenmiş, 19 (%0,7) *A. baumannii* izole edilmiştir. Pomba ve diğ., (2014) Portekiz'de; Chanchaithong ve diğ., (2018) Tayland'da ve ülkemizde de İstanbul'da Sığırcı ve diğ., (2011) de Veteriner Fakültesi hastanelerine idrar yapmada zorlanma şikayeti ile getirilen

köpeklerin idrar örneklerinde *A. baumannii* bildirmişlerdir. Gentilini ve diğ., (2018) hastanede yatan 105 eşlikçi hayvandan (61 köpek ve 44 kedi) ve hastanede yatmayan 100 eşlikçi hayvandan (73 köpek ve 27 kedi) alınan rektal svaplardan 5 (%1,9) adet *A. baumannii* izolatı elde etmişlerdir. *A. baumannii* izolatlarının tümünü hastanede yatan kedi ve köpeklerden izole etmişlerdir. Bu tez çalışmada sadece koruyucu hekimlik çalışmaları için kliniklere getirilen sağlıklı kedi ve köpeklerden örnekler alındı. Örnekler toplanırken hasta yakınlarından alınan bilgilere göre *A. baumannii* izole edilen kedi ve köpeklerin son bir yıl içerisinde farklı nedenlerle veteriner kliniklerinde yatış ve tedavi geçmişi blunmaktaydı. Bu çalışmada izole edilen *A. bauamnnii*'nin kaynağı hayvanların doğal mikrobiyotasından olabileceği gibi hastanede tedavi süreçlerinde kliniklerden de alınmış olabileceği de düşünüldü.

A. baumannii izolasyonunda farklı selektif besiyerleri kullanılmaktadır. *A. baumannii* için selektif olan CHROMagar *Acinetobacter* gibi kromojenik besiyerlerinde gerçekleştirilen kültürlerde *Acinetobacter* türleri kırmızı renkli koloniler oluşturmaktadır. Ancak *Pseudomonas* ve *Stenotrophomonas* türleri de CHROMagar'da kırmızı koloniler oluşturduğundan, *Acinetobacter* şüpheli kolonilerin bu türlerden ayrılması gerekmekte olduğu bildirilmiştir (Çiftçi ve diğ., 2015, Ajao ve diğ., 2011). *A. baumannii* izolasyonu için MacConkey ve CHROMagar *Acinetobacter* besiyerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada CHROMagar *Acinetobacter* besiyerinin seçicilikte etkili olduğu fakat MacConkey gibi ek bir besiyeri ile kullanılması önerilmiştir (Yusuf ve diğ., 2023). Bu çalışmada da izolasyon amacıyla CHROMagar *Acinetobacter* kullanıldı ve 20 adet kırmızı renkte koloni oluşturan şüpheli izolat elde edildi. BD Phoenix otomatize identifikasyon cihazı ile 12 şüpheli izolatattan 3'ü *A. baumannii*, 4'ü *A. calcoaceticus/baumannii* complex, 2'si *Moraxella* sp., 2'si *Pseudomonas* sp. olarak tanımlanırken, bir izolat tanımlaması cihaz tarafından yapılamadı. Bu çalışmada da diğer çalışmalarda olduğu gibi kırmızı renkli kolonilerin mutlaka konvansiyonel ya da moleküler yöntemlerle cins bazında doğrulanmasının yapılma gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Veteriner hekimlik alanında *Acinetobacter* türlerinin araştırıldığı çalışmalarda, izolasyon oranları ile hayvanların yaş ve cinsiyet verileriyle ilgili istatistiki analizler yapılmamıştır. Farklı hayvan türlerinde bazı veriler mevcuttur. Schimitz ve diğ. (2023) *Salmonella* surveyans programının bir parçası olarak sağlıklı hindi ve civcivlerden alınan örneklerde *A. baumannii* taraması da yapmışlardır. Yapılan taramada 1 günlük civcivlerin mekonyum ve taşıma kutularında *A. baumannii* izolasyon oranı %79,9 olarak bulunmuştur. Yetiştirme sırasında ve kesim öncesindeki erişkin hayvanlardan alınan örneklerde ise *A.*

baumannii izolasyon oranı %1,5 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise Wilharm ve diğ. (2017) beyaz leylek yavrularından alınan örneklerde *A. baumannii* izolasyon oranı %25 olarak tespit etmiştir. Bu veriler doğrultusunda araştırmacılar genç hayvanlardan izolasyon oranı yüksek olmasına karşın yaşa bağlı değişiklik gösterebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada 15 yaşında bir kedi, 2 ve 4 yaşlı köpeklerden *A. baumannii* izole edildi. Örnek alınan hayvanların yaş ortalamasına bakıldığında 4,3 olduğu ve daha çok yetişkin grubunda yer aldıkları göze çarpmaktaydı. Schimitz ve diğ. (2023) ve Wilharm ve diğ. (2017) yaptıkları çalışmalarda dikkate alındığında çalışmadaki nispeten düşük orandaki izolasyon oranının yaşa bağlı gelişen bir durum olabileceği düşünülmektedir.

Hérivaux ve diğ., (2016) yaptıkları çalışmada *A. baumannii* izolasyon oranını %2,7 olarak tespit etmişlerdir ve çalışmanın yapıldığı bölge ikliminin ılıman olmasının eşlikçi hayvanlarda *A. baumannii* taşıyıcılığı üzerinde bir etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Klotz ve diğ. (2019) yaptıkları çalışmada sığırlarda *A. baumannii* izolasyon oranının %15,6 olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmalarında mevsimsel olarak Mayıs ve Ağustos aylarında izolasyonun en yüksek seviyede olduğunu bildirmişler ve mevsimlerin *A. baumannii* taşıyıcılığı üzerinde bir etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada da *A. baumannii* izolatları Nisan ve Ağustos aylarında alınan örneklerden izole edildi. İlgili tüm çalışmalar göz önüne alındığında *A. baumannii* izolasyon oranının yılın sıcak ve nemli dönemlerinde daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda antibiyotik direncinin arttığı, hastanelerde yatış sürelerinin uzadığı ve çoklu dirençli izolatlar sebebiyle mortalite sayısının arttığı yönünde birçok rapor bulunmaktadır (Abat ve diğ., 2017, Allel ve diğ., 2023). Bu durum insan sağlığında olduğu gibi, hayvan sağlığını da etkilemektedir (Nardulli ve diğ., 2023,). Tek sağlık perspektifinde gerçekleştirilen çalışmalara göre antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına katkıda bulunan önemli faktörler: antibiyotiklerin fazla ve yanlış kullanılması, tamamlanmamış tedaviler, tarım ve hayvancılıkta yaygın antibiyotik kullanımı, küresel ticaret ve seyahat, yeni antibiyotik geliştirilememesi olarak sıralanmıştır (Karakontantis ve Kalemaki 2019, 2010, Martin ve diğ., 2015, Acar ve diğ. 2001, Cella ve diğ., 2023). Antibiyotik direncinin ilerlemesini ve yaygınlaşmasını önlemek adına araştırmacılar tarafından; tek sağlık yönetimi, genişletilmiş antibiyotik denetim sistemleri, eğitim ve öğretim programları, araştırma ve geliştirme, önleyici çalışmalar, halk eğitimi ve farkındalık yaratma önerileri sunulmuştur (Zhang ve diğ., 2023, McArthur ve Tsang 2017, Ackers ve diğ., 2020).

Ülkemizde veteriner hekimliği alanında *A. baumannii* antibiyotik direnci konusunda çalışmalar oldukça azdır ve çalışmalar daha çok *Acinetobacter* cinsine ait bakterilere yoğunlaşmış durumdadır. *Acinetobacter* cinsine ait etkenlerin ilk çalışmaları Diker ve diğ., (1986), Kaya ve diğ. (1989) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda Diker ve diğ. (1986), metrit tanısı koyulmuş ineklerde saptanan 3 *A. calcoaceticus* izolatının ampisilin, eritromisin, kanamisin, neomisin ve penisiline dirençli olduğunu, gentamisin ve kolistine ise duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Kaya ve diğ. (1989) ise nonspesifik infeksiyon semptomları gösteren iki tavuğun akciğerlerinden *A. lwoffii* izole etmişler ve izolatların penisilin ve nitrofurantoine dirençli; kloramfenikol, ampisilin, eritromisin ve oksitetrasikline ise duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Kaan Yılmaz (2005) yaptığı doktora tez çalışmasında köpeklerden izole ettiği 3 *A. baumannii* izolatının aynı duyarlılık profillerine sahip olduğunu ve izolatların amikasin, meropenem, ampisilin sulbaktam, imipenem ve sefoperazon sulbaktama duyarlı; sefoperazon, levofloksasin, sefepim, seftriakson, sefuroksim sodyum, ampisilin, gentamisin, amoksisilin klavulanik asit ve sefotaksime dirençli olduğunu bildirmiştir. Hérivaux ve diğ., (2016) çalışmalarında toplamda 4 *A. baumannii* izole ettiklerini, köpeklerden izole edilen iki farklı suşun karbapenem dirençli olduğunu ve bu karbapenem dirençli izolatların ST25 klonuna ait olduğunu saptamışlardır. Bu klonun eşlikçi hayvanlar, hayvan sahipleri ve çevre ile ilişkisinde dikkat çekmişler ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Belmonte ve diğ. (2014) eşlikçi hayvanların (köpekler ve kediler) %6,5 izolasyon oranı ile *A. baumannii* taşıyıcısı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, izole edilen *A. baumannii* suşlarının birçoğunun çoğunun İtalya, Yunanistan ve Türkiye'deki insan salgınlarından sorumlu olarak tanımlanan bir klonal soy olan ST25'e ait olduğunu göstermişlerdir. İlginç bir şekilde, insanlarda görülen ST25 suşları karbapenemlere dirençli görünürken, veteriner izolatlarının karbapenemlere ve neredeyse test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuç ile Belmonte ve diğ., (2014) insanları ve hayvanları kolonize edebilen farklı klonlar olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada izole edilen 3 *A. baumannii* izolatının antibiyotik duyarlılık testlerinde değişen oranlarda direnç saptanmıştır. İki izolat test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olarak bulunurken bir izolat amikasin, gentamisin, trimetoprim sulfametoksazol ve sefotaksime orta duyarlı olarak tespit edilmiştir. Bu izolatların ST25 klonu ile olan ilişkisi değerlendirilmemiştir. Elde edilen *A. baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ilgi çekicidir. İnsanlarda rastlanan çoklu dirence sahip *A. baumannii* ile benzerlik

görülmemektedir bu da kedi ve köpeklerin çoklu antibiyotik direncine sahip *A. baumannii* için bir rezervuar olmadığını düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada insanlar için önemli bir nozokomiyal patojen olan, eşlikçi hayvanlarda da görülen *A. baumannii*'nin kedi ve köpeklerdeki kolonizasyon oranları ve antibiyotik direnç profilleri incelendi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda izolasyon oranı kedilerde %1, köpeklerde ise %2 olarak belirlendi. Bu bulgular düşük oranlarda da olsa *A. baumannii*'nin kedi ve köpeklerin doğal mikrobiyotasında fırsatçı patojen olarak bulunabileceğini göstermektedir. Kedi ve köpeklerin ailelerin bir parçası olması ve insanlarla sık temas nedeniyle birçok yayında çapraz kontaminasyonun olabileceği düşünülmektedir (Hérivaux ve diğ., 2018, Nocera ve diğ., 2020).

Kedi ve köpeklerin sağlığına verilen önem aynı zamanda kontrolsüz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır ve bunun antibiyotik direncinin gelişimini arttırdığı görülmektedir. Artan gelişigüzel antibiyotik kullanımı sonucu çoklu antibiyotik direncine sahip bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması hem beşeri hekimlik hem de veteriner hekimlik açısından önem arz etmektedir. İnsanlardan ve hayvanlardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının benzerlik taşıdığının tespit edilmesi ciddi bir halk sağlığı sorununu temsil edebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda önlem alınması ve oluşabilecek çapraz kontaminasyonların önüne geçilmesi açısından veteriner hekimlikte de *A. baumannii* etkenlerinin kolonizasyon oranlarının, direnç profillerinin araştırılması ve ek çalışmaların yapılması önem taşımaktadır. Veteriner hastaneleri ve kliniklerde de insanlarda olduğu gibi *A. baumannii* salgıların önüne geçilmesi önem arz etmektedir. Bunun için hastane hijyeni ve çalışan personelin hijyen kurallarına dikkat etmesi alınacak en iyi önlemlerden biridir.

KAYNAKLAR

- Abat, C., Rolain, J. M., Dubourg, G., Fournier, P. E., Chaudet, H., & Raoult, D. (2017). Evaluating the clinical burden and mortality attributable to antibiotic resistance: the disparity of empirical data and simple model estimations. *Clinical Infectious Diseases*, 65(suppl_1), S58-S63.
- Ahmed, S. S., & Alp, E. (2015). Genotyping methods for monitoring the epidemic evolution of *A. baumannii* strains. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(04), 347-354.
- Ajao, A. O., Robinson, G., Lee, M. S., Ranke, T. D., Venezia, R. A., Furuno, J. P., ... & Johnson, J. K. (2011). Comparison of culture media for detection of *Acinetobacter baumannii* in surveillance cultures of critically-ill patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 30, 1425-1430.
- Akova M. (2004). Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var. *Ankem Dergi*, 18, 98-103.
- Allel, K., Stone, J., Undurraga, E. A., Day, L., Moore, C. E., Lin, L., ... & Yakob, L. (2023). The impact of inpatient bloodstream infections caused by antibiotic-resistant bacteria in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 20(6), e1004199.
- Almasaudi, S. B. (2018). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi journal of biological sciences*, 25(3), 586-596.
- Anonim, 2023, Genus *Acinetobacter* <https://www.bacterio.net/genus/acinetobacter> [Ziyaret tarihi: 23.04.2024].
- Antunes, L. C., Visca, P., & Towner, K. J. (2014). *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and disease*, 71(3), 292-301.
- Ambler, R. P. (1980). The structure of β -lactamases. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 289(1036), 321-331.
- Ayobami, O., Willrich, N., Suwono, B., Eckmanns, T., & Markwart, R. (2020). The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 9, 1-10.

Baumann, P., Doudoroff, M., & Stanier, R. (1968). A study of the Moraxella group II. Oxidative-negative species (genus Acinetobacter). *Journal of bacteriology*, 95(5), 1520-1541.

Bergogne-Berezin, E. (1995). The increasing significance of outbreaks of Acinetobacter spp.: the need for control and new agents. *Journal of Hospital Infection*, 30, 441-452

Bergogne-Berezin, E., & Towner, K. J. (1996). Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews*, 9(2), 148-165.

Bouvet, P. J., & Grimont, P. A. (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.

Brachelente, C., Wiener, D., Malik, Y., & Huessy, D. (2007). A case of necrotizing fasciitis with septic shock in a cat caused by Acinetobacter baumannii. *Veterinary dermatology*, 18(6), 432-438

Cai, Y., Chai, D., Wang, R., Liang, B., & Bai, N. (2012). Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(7), 1607-1615.

Cella, E., Giovanetti, M., Benedetti, F., Scarpa, F., Johnston, C., Borsetti, A., ... & Ciccozzi, M. (2023). Joining forces against antibiotic resistance: The one health solution. *Pathogens*, 12(9), 1074

Chanchaithong, P., Prapasarakul, N., Sirisopit Mehl, N., Suanpairintr, N., Teankum, K., Collaud, A., ... & Perreten, V. (2018). Extensively drug-resistant community-acquired Acinetobacter baumannii sequence type 2 in a dog with urinary tract infection in Thailand. *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, 13, 33-34.

Çalışkan, A., & Kirişçi, Ö. (2020). Bir devlet hastanesinde 2013-2018 döneminde Acinetobacter enfeksiyonlarında antibiyotik duyarlılığı ve çoğul antibiyotik direnci. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(4), 487-492.

Çiftçi, İ. H., & Aşık, G. (2011). Acinetobacter Baumannii'nin Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. *Ankem Derg*, 25(3), 196-207.

Çiftçi, A., Karakeçe, E., Atasoy, A., Aşık, G., & Çiftçi, I. (2015). Culture media for detection of Acinetobacter baumannii selective media for detection of A baumannii. *Journal of Microbiology & Experimentation*, 2(3), 1-4.

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; 32nd ed. Supplement M100 Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA, USA, 2022; ISBN 9781684401345

Dal, T., Dal, M. S., & Ağır, İ. (2012). *Acinetobacter baumannii*'de antibiyotik direnci ve AdeABC aktif pompa sistemleri: Literatürün gözden geçirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 19 (3), 137-148

Durante-Mangoni, E., & Zarrilli, R. (2011). Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. *Future microbiology*, 6(4), 407-422.

Esen, B., & Gözalan, A. (2020). *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex (ABC) ve Yeni Türleri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 21(2), 211-216.

Evans, B., Hamouda, A., & GB Amyes, S. (2013). The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Current pharmaceutical design*, 19(2), 223-238.

Francey, T., Gaschen, F., Nicolet, J., & Burnens, A. P. (2000). The role of *Acinetobacter baumannii* as a nosocomial pathogen for dogs and cats in an intensive care unit. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 177-183.

Galimand, M., Sabtcheva, S., Courvalin, P., & Lambert, T. (2005). Worldwide disseminated *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn 1548. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(7), 2949-2953.

Gary W. Procop DLC, Geraldine S. Hall., *The Nonfermentative Gram-Negative Bacilli*, Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 7. basım. Philadelphia: Wolters Kluwer Press, 2017:385-390

Giamarellou, H., Antoniadou, A., & Kanellakopoulou, K. (2008). *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?. *International journal of antimicrobial agents*, 32(2), 106-119.

Gordon, N. C., & Wareham, D. W. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 35(3), 219-226

Gözalan, A., Ünalı, Ö., Kırca, F., Çöplü, N., Müderris, T., Açıkgöz, Z. C., & Durmaz, R. (2020). Yoğun bakım ünitelerinde kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının moleküler yöntemlerle karakterizasyonu. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(1), 15-24.

- Gözüalan A, Aydoğan S, Haciseyitoğlu D, Kuzucu Ç, Köksal F, Açıkgöz ZC & Durmaz, R. (2020). *Acinetobacter baumannii* kan izolatlarının MALDI-TOF MS, ARDRA ve blaOXA-51-benzeri gene özgül gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile tanımlanması. *Mikrobiyol Bul*, 54(4),535-546.
- Grundmann, H., Schneider, C. H., Tichy, H. V., Simon, R., Klare, I., Hartung, D., & Daschner, F. D. (1995). Automated laser fluorescence analysis of randomly amplified polymorphic DNA: a rapid method for investigating nosocomial transmission of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of medical microbiology*, 43(6), 446-451
- Harding, C. M., Hennon, S. W., & Feldman, M. F. (2018). Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*, 16(2), 91-102.
- Heritier, C., Poirel, L., & Nordmann, P. (2006). Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clinical microbiology and infection*, 12(2), 123-130.
- Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A., & Sleator, R. D. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*, 3(3), 243-250.
- Jacoby, G. A. (2009). AmpC β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 161-182.
- Jamal, S., Al Atrouni, A., Rafei, R., Dabboussi, F., Hamze, M., & Osman, M. (2018). Molecular mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*, with a special focus on its epidemiology in Lebanon. *Journal of global antimicrobial resistance*, 15, 154-163.
- Jeannot, K., Diancourt, L., Vaux, S., Thouverez, M., Ribeiro, A., Coignard, B., ... & Brisse, S. (2014). Molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in France. *PLoS One*, 9(12), e115452.
- Jeon, J. H., Lee, J. H., Lee, J. J., Park, K. S., Karim, A. M., Lee, C. R., ... & Lee, S. H. (2015). Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 9654-9692.
- Jung, J., & Park, W. (2015). *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Applied microbiology and biotechnology*, 99, 2533-2548.
- Kaan Yılmaz, Ö. (2005) *Kedi ve köpek orijinli Acinetobacter türlerinin izolasyonu, identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi*. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi.
- Karakonstantis, S., & Kalemaki, D. (2019). Antimicrobial overuse and misuse in the community in Greece and link to antimicrobial resistance using methicillin-resistant *S. aureus* as an example. *Journal of infection and public health*, 12(4), 460-464.

- Kaya, O., Ates, M., Erganis, O., Corlu, M., & Sanlioglu, S. (1989). Isolation of *Acinetobacter lwoffii* from hens with septicemia. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary medicine. Series B*, 36(2), 157-158.
- Klotz, P., Higgins, P. G., Schaubmar, A. R., Failing, K., Leidner, U., Seifert, H., ... & Ewers, C. (2019). Seasonal occurrence and carbapenem susceptibility of bovine *Acinetobacter baumannii* in Germany. *Frontiers in microbiology*, 10, 272.
- Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*, 10(3), 373.
- Lee, S. Y., Shin, J. H., Kim, S. H., Shin, M. G., Suh, S. P., & Ryang, D. W. (2015). Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based VITEK MS system for the identification of *Acinetobacter* species from blood cultures: comparison with VITEK 2 and MicroScan systems. *Annals of laboratory medicine*, 35(1), 62.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., ... & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 55.
- Lin, M. F., Lin, Y. Y., & Lan, C. Y. (2017). Contribution of EmrAB efflux pumps to colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Microbiology*, 55, 130-136.
- Longo, F., Vuotto, C., & Donelli, G. (2014). Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiol*, 37(2), 119-27.
- Łopińska, A., Indykiewicz, P., Skieba, E., Pfeifer, Y., Trček, J., Jerzak, L., ... & Wilharm, G. (2020). Low Occurrence of in Gulls and Songbirds. *Polish Journal of Microbiology*, 69(1), 85-90.
- Lupo, A., Châtre, P., Ponsin, C., Saras, E., Boulouis, H. J., Keck, N., ... & Madec, J. Y. (2017). Clonal spread of *Acinetobacter baumannii* sequence type 25 carrying bla OXA-23 in companion animals in France. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(1), 10-1128.
- Martin, M. J., Thottathil, S. E., & Newman, T. B. (2015). Antibiotics overuse in animal agriculture: a call to action for health care providers. *American journal of public health*, 105(12), 2409-2410
- McArthur, A. G., & Tsang, K. K. (2017). Antimicrobial resistance surveillance in the genomic age. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1388(1), 78-91.
- Morgan, D. J., Liang, S. Y., Smith, C. L., Johnson, J. K., Harris, A. D., Furuno, J. P., ... & Perencevich, E. N. (2010). Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 31(7), 716-721.

Nardulli, P., Ballini, A., Zamparella, M., & De Vito, D. (2023). The Role of Stakeholders' Understandings in Emerging Antimicrobial Resistance: A One Health Approach. *Microorganisms*, 11(11), 2797.

Nemec, A., Krizova, L., Maixnerova, M., van der Reijden, T. J., Deschaght, P., Passet, V., ... & Dijkshoorn, L. (2011). Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov.(formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Research in microbiology*, 162(4), 393-404.

Nemec, A., Krizova, L., Maixnerova, M., Sedo, O., Brisse, S., & Higgins, P. G. (2015). *Acinetobacter seifertii* sp. nov., a member of the *Acinetobacter calcoaceticus*–*Acinetobacter baumannii* complex isolated from human clinical specimens. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 65, 934-942.

Pasterán, F., Rapoport, M., Petroni, A., Faccone, D., Corso, A., Galas, M., ... & Cagnoni, V. (2006). Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* strains in the Americas. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(9), 3222-3224.

Paton, R., Miles, R. S., Hood, J., & Amyes, S. G. B. (1993). ARI 1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*, 2(2), 81-87.

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(3), 538-582.

Philippon, A., Slama, P., Dény, P., & Labia, R. (2016). A structure-based classification of class A β -lactamases, a broadly diverse family of enzymes. *Clinical microbiology reviews*, 29(1), 29-57.

Poirel, L., Jayol, A., & Nordmann, P. (2017). Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. *Clinical microbiology reviews*, 30(2), 557-596.

Pomba, C., Endimiani, A., Rossano, A., Saial, D., Couto, N., & Perreten, V. (2014). First report of OXA-23-mediated carbapenem resistance in sequence type 2 multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with urinary tract infection in a cat. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 1267-1268.

Ribera, A., Ruiz, J., & Vila, J. (2003). Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(7), 2310-2312.

- Rossau, R., Van Landschoot, A., Gillis, M., & De Ley, J. (1991). Taxonomy of Moraxellaceae fam. nov., a new bacterial family to accommodate the genera Moraxella, Acinetobacter, and Psychrobacter and related organisms. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 41(2), 310-319.
- Sabo, V. A., Gavric, D., Pejic, J., & Knezevic, P. (2022). Acinetobacter calcoaceticus-A. baumannii complex: isolation, identification and characterisation of environmental and clinical strains. *Biologia Serbica*, 44(2).
- Schmitz, A., Hanke, D., Lüscho, D., Schwarz, S., Higgins, P. G., & Feßler, A. T. (2023). Acinetobacter baumannii from Samples of Commercially Reared Turkeys: Genomic Relationships, Antimicrobial and Biocide Susceptibility. *Microorganisms*, 11(3), 759.
- Sheck, E. A., Edelstein, M. V., Sukhorukova, M. V., Ivanchik, N. V., Skleenova, E. Y., Dekhnich, A. V., ... & Kozlov, R. S. (2017). Epidemiology and genetic diversity of colistin nonsusceptible nosocomial Acinetobacter baumannii strains from Russia for 2013-2014. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2017.
- Snyder, J. W., Munier, G. K., & Johnson, C. L. (2008). Direct comparison of the BD phoenix system with the MicroScan WalkAway system for identification and antimicrobial susceptibility testing of Enterobacteriaceae and nonfermentative gram-negative organisms. *Journal of clinical microbiology*, 46(7), 2327-2333.
- Su, X. Z., Chen, J., Mizushima, T., Kuroda, T., & Tsuchiya, T. (2005). AbeM, an H⁺-coupled Acinetobacter baumannii multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(10), 4362-4364.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 18(3), 318-327.
- Temel, A., & Eraç, B. (2019). Küresel bir tehdit: Acinetobacter baumannii enfeksiyonları, antimikrobiyal dirençte güncel durum ve alternatif tedavi yaklaşımları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77(3), 367-378.
- Trebosc, V., Gartenmann, S., Tötzl, M., Lucchini, V., Schellhorn, B., Pieren, M., ... & Kemmer, C. (2019). Dissecting colistin resistance mechanisms in extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates. *MBio*, 10(4), 10-1128.
- Turton, J. F., Woodford, N., Glover, J., Yarde, S., Kaufmann, M. E., & Pitt, T. L. (2006). Identification of Acinetobacter baumannii by detection of the bla OXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *Journal of clinical microbiology*, 44(8), 2974-2976.

- Vahaboglu, H., Oztürk, R., Aygün, G., Coşkun, F., Yaman, A., Kaygusuz, A., ... & Otkun, M. (1997). Widespread detection of PER-1-type extended-spectrum beta-lactamases among nosocomial *Acinetobacter* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Turkey: a nationwide multicenter study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(10), 2265-2269.
- van der Kolk, J. H., Endimiani, A., Graubner, C., Gerber, V., & Perreten, V. (2019). *Acinetobacter* in veterinary medicine, with an emphasis on *Acinetobacter baumannii*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 16, 59-71.
- Vijayakumar, S., Biswas, I., & Veeraraghavan, B. (2019). Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: an update. *Future science OA*, 5(7), FSO395.
- Yoon, J., Urban, C., Terzian, C., Mariano, N., & Rahal, J. J. (2004). In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(3), 753-757.
- Wang, J., Ruan, Z., Feng, Y., Fu, Y., Jiang, Y., Wang, H., & Yu, Y. (2014). Species distribution of clinical *Acinetobacter* isolates revealed by different identification techniques. *PloS one*, 9(8), e104882.
- Wilharm, G., Skiebe, E., Higgins, P. G., Poppel, M. T., Blaschke, U., Leser, S., ... & Jerzak, L. (2017). Relatedness of wildlife and livestock avian isolates of the nosocomial pathogen *Acinetobacter baumannii* to lineages spread in hospitals worldwide. *Environmental microbiology*, 19(10), 4349-4364.
- WHO 2024 <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health> (Ziyaret tarihi 20.05.2024)
- Zander, E., Higgins, P. G., Fernandez-González, A., & Seifert, H. (2013). Detection of intrinsic blaOXA-51-like by multiplex PCR on its own is not reliable for the identification of *Acinetobacter baumannii*. *International journal of medical microbiology*, 303(2), 88-89.
- Zarrilli, R., Pournaras, S., Giannouli, M., & Tsakris, A. (2013). Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *International journal of antimicrobial agents*, 41(1), 11-19.
- Zavascki, A. P., Carvalhaes, C. G., Picao, R. C., & Gales, A. C. (2010). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(1), 71-93.
- Zhang, X. X., Li, X. C., Zhang, Q. Y., Liu, J. S., Han, L. F., Lederman, Z., ... & Zhou, X. N. (2023). Tackling global health security by building an academic community for One Health action. *Infectious Diseases of Poverty*, 12(04), 93-98.

EK 1. İzolatların elde edildiği örnek numarası, bölgesi ve antibiyotik duyarlılık profilleri

[illegible][illegible]

EK 2. Örnek alınan kedi ve köpeklere ait bilgiler

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Cico	Köpek	2	E	Jack Russel	Hayır	Ev	Hayır
Ege	Köpek	9	E	Border Collie	Evet	Ev	Hayır
Dozer	Köpek	3	E	Kangal	Hayır	Dışarıda	Hayır
Fıdıl	Köpek	5	E	Mix	Evet	Ev	Hayır
Gofret	Köpek	5	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Hayır
Zilli	Köpek	4	D	Mix	Hayır	Dışarıda	Evet
Sofi	Köpek	3	E	Labrador	Hayır	Dışarıda	Hayır
Sakız	Köpek	2	E	Golden Ret	Hayır	Ev	Hayır
Şarap	Köpek	6	E	Pincher	Evet	Ev	Hayır
Mavi	Köpek	8	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Hayır
Maço	Köpek	3	E	Anadolu Çoban	Hayır	Dışarıda	Evet
Kaptan	Köpek	5	E	Kangal	Hayır	Dışarıda	Hayır
Lades	Köpek	6	E	Malinois	Hayır	Dışarıda	Evet
Köpük	Köpek	2	E	Beagle	Hayır	Ev	Evet
Hırçın	Köpek	5	E	Malaklı	Hayır	Dışarıda	Hayır
Isırık	Köpek	7	E	Border Collie	Hayır	Ev	Evet
İzgi	Köpek	3	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Evet
Karamel	Köpek	8	E	Pomeranian	Hayır	Dışarıda	Evet
Han	Köpek	1	E	Zağar	Evet	Dışarıda	Evet
Sezer	Köpek	9	E	Kangal	Evet	Dışarıda	Hayır
Haylaz	Köpek	1	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Evet
Fırtına	Köpek	5	E	Bull terrier	Hayır	Dışarıda	Evet
Molly	Köpek	1	D	Shih tzu	Hayır	Ev	Evet
Yara	Köpek	2	D	Malinois	Hayır	Dışarıda	Evet

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Üzüm	Köpek	4 ay	D	Mix	Evet	Ev	Evet
Shiva	Köpek	7	D	Alman Çoban	Hayır	Dışarıda	Hayır
Işık	Köpek	9	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Patates	Köpek	5	E	Kangal	Hayır	Dışarıda	Evet
Hayta	Köpek	2	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Evet
Dost	Köpek	2	E	Setter	Hayır	Dışarıda	Evet
Efe	Köpek	1	E	Rottweiler	Hayır	Dışarıda	Evet
Lokum	Köpek	3	E	Pekinez	Hayır	Dışarıda	Hayır
Miço	Köpek	5	E	Terrier	Hayır	Dışarıda	Hayır
Patti	Köpek	6	E	Beagle	Hayır	Dışarıda	Hayır
Şans	Köpek	1	E	Poodle	Hayır	Dışarıda	Hayır
Ares	Köpek	5	E	Beagle	Hayır	Dışarıda	Evet
Toraman	Köpek	5	E	Akbaş	Evet	Dışarıda	Hayır
Tarçın	Köpek	7	E	Mix	Hayır	Dışarıda	Evet
Bıdık	Köpek	2	E	Border Collie	Hayır	Dışarıda	Hayır
Zeytin	Köpek	5	E	Doberman	Hayır	Dışarıda	Hayır
Dark	Köpek	11	E	Labrador	Hayır	Ev	Hayır
Marvel	Köpek	1	E	Pomeranian	Hayır	Ev	Hayır
Body	Köpek	2 ay	E	Poodle	Hayır	Ev	Hayır
Çomar	Köpek	7	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Sürtük	Köpek	5	D	Chow chow	Hayır	Ev	Hayır
Bıcır	Köpek	7	D	Doberman	Hayır	Ev	Hayır
Leydi	Köpek	3	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Susam	Köpek	5	D	Kaniş	Hayır	Ev	Hayır
Cici	Köpek	3	D	Pomeranian	Hayır	Ev	Evet

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Bihter	Köpek	4	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Panter	Köpek	7	E	Pincher	Hayır	Ev	Hayır
Simba	Köpek	2	E	Maltese	Hayır	Ev	Evet
King	Köpek	1	E	Poodle	Hayır	Ev	Evet
Küçük	Köpek	3	E	Beagle	Hayır	Ev	Evet
Maçka	Köpek	3	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Kınalı	Köpek	5	E	Border Collie	Hayır	Ev	Hayır
Uzay	Köpek	3	E	Boxer	Hayır	Dışarıda	Hayır
Gece	Köpek	7	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Kara	Köpek	2	E	Alman Çoban	Hayır	Dışarıda	Hayır
Kömür	Köpek	7	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Kuzey	Köpek	3	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Lav	Köpek	5	E	Beagle	Hayır	Ev	Evet
Neşe	Köpek	1	E	Pomeranian	Hayır	Ev	Hayır
Murpy	Köpek	5	E	Terrier	Hayır	Ev	Evet
Eddie	Köpek	2	E	Jack russ/Collie	Hayır	Ev	Hayır
Benek	Köpek	8	D	Golden Ret	Evet	Ev	Hayır
Bal	Köpek	8	D	Mix	Evet	Ev	Hayır
Karamel	Köpek	1	D	Beagle	Evet	Ev	Hayır
Panço	Köpek	3	D	Mix	Evet	Ev	Hayır
Miya	Köpek	7	D	Mix	Evet	Ev	Evet
Firdevs	Köpek	5	D	Beagle	Evet	Ev	Hayır
Kaymak	Köpek	3	D	Border Collie	Evet	Ev	Evet
Hayko	Köpek	3	E	Sharpei	Evet	Ev	Hayır
Zeytin	Köpek	3	E	Mix	Evet	Ev	Hayır

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Kral	Köpek	3	E	Malaklı	Evet	Ev	Evet
Caniko	Köpek	3	E	Terrier	Evet	Ev	Hayır
Şapşık	Köpek	3	E	Golden Ret	Evet	Ev	Hayır
Bambi	Köpek	3	E	Mix	Evet	Ev	Hayır
Kont	Köpek	3	E	Doberman	Evet	Ev	Hayır
Betty	Köpek	9	E	Terrier	Evet	Ev	Evet
Bambino	Köpek	3	E	Beagle	Hayır	Ev	Hayır
Zeus	Köpek	3	E	Pomeranian	Evet	Ev	Hayır
Humus	Köpek	3	E	Mix	Evet	Ev	Hayır
Şukufe	Köpek	7	D	Pomeranian	Hayır	Ev	Hayır
Şerbet	Köpek	7	D	Buldog	Evet	Ev	Hayır
Kurabiye	Köpek	1	D	Kaniş	Hayır	Ev	Hayır
Betüş	Köpek	3	D	Yorkshire ter	Hayır	Ev	Hayır
Peanut	Köpek	4	E	Corgi	Evet	Ev	Evet
Nau Nau	Köpek	1	E	Pomeranian	Evet	Ev	Hayır
Şans	Köpek	8	E	Golden Ret	Hayır	Ev	Evet
Nazbut	Köpek	5	E	Bolonka	Evet	Ev	Hayır
Mummy	Köpek	9	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Leydi	Köpek	7	D	Poodle	Evet	Ev	Hayır
Pera	Köpek	9ay	D	Labrador	Evet	Dışarıda	Hayır
Arya	Köpek	10	D	Pomeranian	Evet	Dışarıda	Hayır
Puma	Köpek	5	E	Setter	Hayır	Ev	Hayır
Diva	Köpek	1	D	Rottweiler	Hayır	Dışarıda	Hayır
Kaju	Köpek	6ay	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Sultan	Köpek	2	D	Pomeranian	Hayır	Dışarıda	Hayır

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Tony	Köpek	8 ay	E	Malinois	Hayır	Dışarıda	Hayır
Luna	Kedi	12	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Cekmece	Kedi	3	D	British Shorthair	Evet	Ev	Evet
Stella	Kedi	8 ay	D	Exotic shorthair	Evet	Ev	Evet
Popçik	Kedi	1	D	Tortoiseshell	Evet	Ev	Evet
Minie	Kedi	10 ay	D	Tortoiseshell	Evet	Ev	Evet
Layla	Kedi	1	D	Tekir	Evet	Ev	Evet
Pamuk	Kedi	2	D	Ankara mix	Evet	Ev	Hayır
Tontış	Kedi	5	D	Tekir	Evet	Ev	Hayır
Köfte	Kedi	2	D	İran Kedisi	Evet	Ev	Hayır
Melahat	Kedi	3	D	Scottish	Evet	Ev	Hayır
Şah	Kedi	3	D	İran Kedisi	Evet	Ev	Hayır
Nela	Kedi	1	D	Ragdoll	Hayır	Ev	Evet
Nova	Kedi	1	D	Sfenks	Hayır	Ev	Hayır
Sütlaç	Kedi	6	D	Scottish/British	Hayır	Ev	Evet
Lana	Kedi	11	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Maçka	Kedi	6	D	Siyam	Evet	Ev	Hayır
Sakar	Kedi	3	D	Mix	Evet	Ev	Hayır
Porsuk	Kedi	4,5	D	Siyam	Hayır	Ev	Hayır
Luna	Kedi	3	D	Mix	Evet	Ev	Hayır
Bala	Kedi	3	D	Mix	Evet	Ev	Hayır
Afro	Kedi	3	D	İran Kedisi	Evet	Ev	Hayır
Kara	Kedi	4	D	British Shorthair	Evet	Ev	Hayır
Miki	Kedi	5	D	İran Kedisi	Evet	Ev	Hayır
Şahan	Kedi	3	D	Scottish	Evet	Ev	Hayır

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Düğme	Kedi	2	D	Scottish	Hayır	Ev	Hayır
Mırmır	Kedi	6	D	Sarman	Hayır	Ev	Hayır
Şımarık	Kedi	3,5	D	Ankara mix	Hayır	Ev	Hayır
Kıvanç	Kedi	3,5	E	Sarman	Hayır	Ev	Hayır
Ziya	Kedi	1	E	Tekir	Hayır	Ev	Hayır
Beyti	Kedi	6	E	British Shorthair	Hayır	Ev	Hayır
Marok	Kedi	3	E	British tabby	Hayır	Ev	Hayır
Kaliko	Kedi	4	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Noktalı Nurgül	Kedi	5	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Kahve	Kedi	Bilinmiyor	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Jack	Kedi	8 ay	E	Exotic shorthair	Hayır	Ev	Evet
Fipo	Kedi	3	E	Mix	Hayır	Ev	Evet
Pirtik	Kedi	3	D	British Shorthair	Evet	Ev	Hayır
Pamuk	Kedi	5	D	Van Kedisi	Hayır	Ev	Hayır
Larin	Kedi	2	E	Tekir	Hayır	Ev	Evet
Can	Kedi	1	E	Sarman	Evet	Ev	Hayır
Mikie	Kedi	11 ay	E	Tekir	Evet	Ev	Evet
Bulut	Kedi	1,5	E	British Shorthair	Hayır	Ev	Evet
Mirket	Kedi	2	D	Tekir	Hayır	Ev	Evet
Yasha	Kedi	8	D	Exotic shorthair	Hayır	Ev	Evet
Cheddar	Kedi	3 ay	D	Tekir	Hayır	Ev	Hayır
Barney	Kedi	15	E	Norveç Orman	Hayır	Ev	Evet
Mete	Kedi	3	E	Scottish	Hayır	Ev	Evet
Arthur	Kedi	4	E	Tekir	Hayır	Ev	Hayır
Naim Joe	Kedi	5	E	Sarman	Hayır	Ev	Evet

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Boncuk	Kedi	4,5	E	Tekir	Hayır	Ev	Evet
Marvin	Kedi	3,5	E	Mix	Hayır	Ev	Evet
Luca	Kedi	4	E	Mix	Hayır	Ev	Evet
Orçun	Kedi	8	E	Tekir	Evet	Ev	Hayır
Kedira	Kedi	7	D	Tekir	Hayır	Ev	Hayır
Kahve	Kedi	9	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Deniz	Kedi	1	D	Siyam	Hayır	Ev	Hayır
Kavun	Kedi	2	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Köz	Kedi	6	D	British	Hayır	Ev	Hayır
Patlıcan	Kedi	Bilinmiyor	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Çiğdem	Kedi	5	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Gevrek	Kedi	1	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Merve	Kedi	3	E	British	Hayır	Ev	Hayır
Bülent	Kedi	7	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Kadir	Kedi	4	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Muhafız	Kedi	3	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Şakiri	Kedi	3	E	İran Kedisi	Hayır	Ev	Hayır
Mart	Kedi	2	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Mermer	Kedi	1	E	Van Kedisi	Hayır	Ev	Hayır
Karpuz	Kedi	5	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Münüf	Kedi	9	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Burçak	Kedi	6	D	Van Kedisi	Hayır	Ev	Hayır
Rüya	Kedi	4	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Vezir	Kedi	10	D	Scottish	Hayır	Ev	Hayır
Gök	Kedi	1	D	British	Hayır	Ev	Hayır

Adı	Kedi/Köpek	Yaş	Cinsiyet	İrk	Antibiyotik Tedavisi	Yetiştirme Şekli	Başka Evcil Hayvan
Samiş	Kedi	2	D	Siyam	Hayır	Ev	Hayır
Şevketi Bostan	Kedi	2	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Peluş	Kedi	7	D	Van Kedisi	Hayır	Ev	Hayır
Bızdık	Kedi	5	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Zeytin	Kedi	6	D	Mix	Hayır	Ev	Evet
Bebiş	Kedi	1	D	Scottish	Hayır	Ev	Hayır
Leyloş	Kedi	2	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Simit	Kedi	10	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Dobby	Kedi	2 ay	D	Sfenks	Hayır	Ev	Hayır
Tesla	Kedi	1	D	Scottish	Hayır	Ev	Hayır
Kafka	Kedi	7	D	Sarman	Hayır	Ev	Evet
Citos	Kedi	2	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Karam	Kedi	6	D	Bombay	Hayır	Ev	Hayır
Muezza	Kedi	1	D	İran Kedisi	Evet	Ev	Hayır
Mimoş	Kedi	5	D	Mix	Evet	Ev	Evet
Milena	Kedi	Bilinmiyor	D	British	Hayır	Ev	Evet
Karamel	Kedi	2	D	Tortoiseshell	Evet	Ev	Evet
Çilek	Kedi	4	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Işık	Kedi	7	E	British	Hayır	Ev	Hayır
Bünyamin	Kedi	2	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Zeynel	Kedi	Bilinmiyor	E	Scottish	Hayır	Ev	Hayır
Dünya	Kedi	2	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Ra	Kedi	3	E	Siyam	Hayır	Ev	Hayır
Mayıs	Kedi	4	E	Mix	Hayır	Ev	Hayır
Teoman	Kedi	4	E	Siyam	Hayır	Ev	Hayır
Ay	Kedi	Bilinmiyor	D	Mix	Hayır	Ev	Hayır

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Cansu Doktora Tez-05.06-2.pdf			
ORJİNALLIK RAPORU			
% 18	% 17	% 6	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6	
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% 3	
3	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 2	
4	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1	
5	avesis.iuc.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1	
6	www.gthk.org İnternet Kaynağı	<% 1	
7	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1	
8	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1	
9	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1	

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☒ Etik Kurul izni gerekmektedir.
- ☐ Etik Kurul izni gerekmemektedir.

Cansu ENGİN
(İmza)



İÜC Tarih ve Sayı: 29.09.2021-198575



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
Veteriner Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-72796624-604.02.01-198575
Konu :Başvurular ve Proje Önerileri

29.09.2021

Sayın Prof. Dr. Arzu Funda BAĞCIGİL

İlgi : 06/03/2020 Tarihli Birim Etik Kurul Başvurunuz.

Yürüttüğünüzü üstlendiğiniz"Kedi ve Köpeklerde Acinetobacter baumannii kolonizasyonunun belirlenmesi ve ve izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması" isimli proje Birim Etik Kurulumuzun 22.09.2021 tarihli toplantısında görüşülmüş olup Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Güven KAŞIKÇI
Dekan

Ek: Birim Etik Kurulu Raporu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS5R6R8643 Pin Kodu 31922

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-cerrahpasa-universitesi-ebyss/eD=BS5R6R8643&eS=198575>

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi,
Büyükdere Yerleşkesi, Alkent 2000 Mah. Yigittürk Cad. A-2 Blok 34500
Büyükdere/İSTANBUL
Telefon:+90(212) 866 37 00 Faks:+90(212) 866 38 51
e-Posta:ivfdek@istanbul.edu.tr Web:https://veteriner.istanbul.edu.tr/
Kep Adresi:istanbulc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Arzu ONAT
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni
Dahili: 17004



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

- ☒ Kurum izni gerekmektedir.
- ☐ Kurum izni gerekmemektedir.

Cansu ENGİN
(İmza)



İÜC Tarih ve Sayı: 24.02.2023-629735



T.C.
Veteriner Fakültesi Dekanlığı
Klinik Bilimler Bölüm Başkanlığı
Veterinerlik İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı :E-16733413-302.99-629735
 Konu :Çalışma izni

24.02.2023

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 24.02.2023 tarih ve 629353 sayılı yazınız.

Fakültemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. A. Funda BAĞCIGİL' in danışmanlığında yürütülen Vet. Hek. Cansu ENGİN'ne a ait ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TDK-2021-36215 numaralı, "Kedi ve köpeklerde Acinetobacter baumannii kolonizasyonunun belirlenmesi ve izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması" başlıklı doktora tez projesi kapsamında örnek toplanması aşamasında Anabilim Dalımızca sakınca bulunmamaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mehmet Erman OR
 Anabilim Dalı Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSN2DVZRA2

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

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi,
 Büyükdere Yerleşkesi, Alkent 2000 Mah. Yiğittürk Cad. A-2 Blok 34500
 Büyükdere/İSTANBUL
 Telefon:+90(212) 866 37 00 Faks:+90(212) 866 38 51
 e-Posta:ivfdek@iuc.edu.tr Web:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
 Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Gülhan ÖZER
 Dahili: 17274



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İÜC Tarih ve Sayı: 27.02.2023-630685



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
Veteriner Fakültesi Dekanlığı



Sayı : E-72796624-302.99-630685
Konu : Çalışma izni

27.02.2023

**VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
BAŞKANLIĞINA**

İlgi : 24.02.2023 tarihli ve E-16733413-302.99-629735 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyelerinden Prof. Dr. A. Funda BAĞCIGİL' in danışmanlığında yürütülen Vet. Hek. Cansu ENGİN'ne ait, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TDK-2021-36215 numaralı, "Kedi ve köpeklerde Acinetobacter baumannii kolonizasyonunun belirlenmesi ve izolatların antibiyotik direnç profillerinin araştırılması" başlıklı doktora tez projesi kapsamında Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda örnek toplanmasında herhangi bir sakınca bulunmadığına dair ilgili Anabilim Dalı Başkanlığının yazısı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güven KAŞIKÇI
Dekan

Ek:Yazı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSC23409A3

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

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi,
Büyükdere Yerleşkesi, Alkent 2000 Mah. Yigittürk Cad. A-2 Blok 34500
Büyükdere/İSTANBUL
Telefon:+90(212) 866 37 00 Faks:+90(212) 866 38 51
e-Posta:ivfdek@iuc.edu.tr Web:https://veteriner.iuc.edu.tr/
Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hatice GÜL
Dahili: 30012



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.