



Acinetobacter baumannii İzolatlarında Kinolon Direnç Genlerinin Araştırılması

Investigation of Quinolone Resistance Genes in *Acinetobacter baumannii* Isolates

Nqobile Mzulvini, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, Asuman Birinci

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID ID: Nqobile Mzulvini: <https://orcid.org/0009-0007-0112-8152>, Yeliz Tanrıverdi Çaycı: <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>

Asuman Birinci: <https://orcid.org/0000-0002-8653-4710>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Yeliz Tanrıverdi Çaycı, e-posta / e-mail: : yeliztanriverdi@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16-08-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 23-08-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2025

Mzulvini N., Çaycı Y.T., Birinci A. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kinolon direnç genlerinin araştırılması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2025;9(2):133-137

PYO.TIP.1904.22.008 nolu BAP projesi olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

Öz

Amaç	<i>Acinetobacter baumannii</i> izolatları hastane ortamında yaygın olarak bulunan fırsatçı nozokomiyal patojenlerdir. Bu patojenler çoğunlukla yoğun bakım hastalarından izole edilirler. Hastalar, bir kişiden diğerine hastalığın bulaşmasında birincil kaynak olmakla birlikte, tıbbi ekipman ve hastane personeli de enfeksiyonun yayılmasından sorumludur. Bu tez çalışmasında, klinik örneklerden elde edilen <i>A. baumannii</i> suşları üzerinde PCR yöntemini uygulayarak plazmit aracılı kinolon direnç genleri araştırılarak bu genlerin varlığının ve yaygınlığının belirlenmesi ve <i>A. baumannii</i> türlerinde kinolon direncinde plazmitlerin rolünün daha iyi anlaşılması beklenmektedir.
Gereç ve Yöntem	Ocak 2021-Temmuz 2021 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında rutin tanı amacıyla gönderilen klinik örneklerden 175 <i>A. baumannii</i> izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. Daha sonra, <i>A. baumannii</i> izolatlarından DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiş ve ardından multiplex PCR yöntemi kullanılarak kinolon direnç genlerinin varlığı araştırılmıştır.
Bulgular	Bu araştırmanın birincil amacı, <i>A. baumannii</i> türlerine karşı kinolon ilaç etkinliğini önleyen direnç genlerinin varlığını belirlemektir. Klinik laboratuvar rutininden elde edilen toplam 175 örneği <i>A. baumannii</i> türlerinde gen direncini belirlemek için kullanılmıştır. Bulgularımıza göre qnr-S geninin diğer genlere göre daha baskın olduğu gözlemlenmiştir. Qnr A, qnrB, qnrC, qnrS, oqxAB ve qepA genlerinin direnç oranı sırasıyla %0.57, %0.57, %0.57, %5.71, %2.8, %4, %0 şeklinde olduğu belirlenmiştir.
Sonuç	Çalışmamızda plazmit aracılı kinolon direnç genleri <i>A. baumannii</i> izolatlarında tespit edilmiştir. Bu konuda ülkemizde çok fazla yayın bulunmamaktadır.
Anahtar kelimeler	<i>Acinetobacter baumannii</i> , kinolon, direnç, qnr, oqxAB

Abstract

Aim	<i>Acinetobacter</i> isolates are opportunistic nosocomial pathogens commonly found in hospital settings. These pathogens are mostly isolated from intensive care patients. Although patients are the primary source of transmission from one person to another, medical equipment and hospital staff are also responsible for the spread of infection. In this thesis, we investigated plasmid-mediated quinolone resistance genes by PCR on <i>Acinetobacter</i> strains obtained from clinical specimens. By determining the presence and prevalence of these genes, we expect to better understand the role of plasmids in quinolone resistance of <i>Acinetobacter</i> species.
Materials and Methods	Between January 2021 and July 2021, 175 <i>Acinetobacter</i> isolates from clinical specimens sent for routine diagnosis in the Medical Microbiology Laboratory were included in the study. Subsequently, DNA extraction was performed from <i>Acinetobacter</i> isolates and then the presence of quinolone resistance genes was investigated using multiplex PCR method.
Results	This study primarily aimed to identify resistance genes mediating quinolone resistance in <i>Acinetobacter</i> species. A total of 175 clinical routine samples were analyzed to determine resistance genes in <i>Acinetobacter</i> species. According to our findings, the qnr-S gene was more dominant than other genes. The resistance rates of qnr A, qnrB, qnrC, qnrS, oqxAB, qepA and qepA genes were 0.57%, 0.57%, 0.57%, 5.71%, 2.8%, 4% and 0%, respectively.
Conclusions	In our study, plasmid-mediated quinolone resistance genes were identified in <i>A. baumannii</i> isolates. Given the limited number of publications on this subject from our country, these findings provide a valuable contribution to the existing literature.
Keywords	<i>Acinetobacter baumannii</i> , quinolone, resistance, qnr, oqxAB

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii birçok araştırmacının dikkatini çeken önemli bir insan patojenidir.¹ *A. baumannii* sepsisemi, ventilatör ilişkili pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları, endokardit ve yara enfeksiyonları gibi çeşitli hastalıklara neden olmaktadır.² *A. baumannii*'nin kolonizasyon miktarı hastanede yatan hastalarda, özellikle de uzun süredir hastanede yatan veya geniş spektrumlu antibiyotikler veya antikanser ilaçlar alan hastalarda artmaktadır.³ Günümüzde antibiyotik direnç genlerinin çoklu ilaç direnci (ÇİD) oluşturarak yayılması *Acinetobacter* enfeksiyonunun tedavisinde önemli bir sorun haline gelmiştir.⁴ Daha önce yapılan farklı çalışmalar *A. baumannii*'nin florokinolonlar, sefalosporinler, karbapenemler, tetrasiklin ve aminoglikozidler dahil olmak üzere antibiyotiklerin çoğuna dirençli olduğunu göstermiştir.⁵ *A. baumannii*'nin antimikrobiyal direncine enzimatik değişiklikler, hedef genlerde mutasyon, dış membranın geçirgenliğinde değişiklikler ve efluks pompalarının artan ekspresyonunu içeren edinilmiş ve doğal mekanizmalar aracılık etmektedir.⁶

Florokinolonlar, geniş bir aktivite spektrumuna sahip sentetik antimikrobiyal ajanlardır. Çok çeşitli gram-negatif ve gram-pozitif patojenik bakterilere karşı etkilidirler. Son birkaç yılda, yaygın kullanımları nedeniyle, florokinolonlara karşı direnç küresel olarak artmıştır.⁷ Florokinolonlara karşı önemli bir direnç mekanizması, giraz ve topoizomera- raz kodlayan genlerin kinolon direncini belirleyen bölgelerindeki mutasyonlarla tanımlanmaktadır.⁸ İyi bilinen bir diğer florokinolon direnç mekanizması, efluks pompalarının aktivasyonu veya dış membran porin ekspresyonunun azalması yoluyla hücre içi ilaç birikiminin azalmasıdır.⁹

Plazmid aracılı kinolon direncinin (Plazmid-mediated quinolone resistance-PMQR) ortaya çıkışı ilk olarak 1998'de rapor edilmiştir. Bunlar yatay olarak aktarılabilir ve "PMQR" olarak adlandırılır. Üç PMQR geni şunları içerir: qnr(7), aac(6)-Ib-cr (aminoglikozid asetiltransferaz)⁸ ve oqxAB ve qepA (eflüks pompaları).⁹ Plazmid aracılı qnr genleri (qnrA, qnrB, qnrC, qnrD ve qnrS), DNA giraz ve

topoizomera- zı florokinolon inhibisyonundan koruyan pentapeptid tekrar ailesinin proteinlerini kodlar.

Plazmid aracılı qepA efluks pompası, özellikle siprofloksasin olmak üzere hidrofilik florokinolonlara karşı duyarlılığı azaltan majör kolaylaştırıcı süper ailesine aittir.¹⁰ OqxAB, resistance nodulation division (RND) ailesine ait efluks pompalarını kodlar ve çok ilaçlı bir efluks pompasıdır. *A. baumannii*'de florokinolonlara karşı direnç önemli bir sorun olmuştur.⁸ PMQR genlerinin yaygınlığına ilişkin çalışmaların çoğu Enterobacterales üzerine odaklanmıştır.¹¹⁻¹³ *A. baumannii*'nin klinik izolatları arasında PMQR genlerinin yaygınlığına ilişkin veriler azdır.¹⁴

Bu çalışmada, *A. baumannii*'nin klinik izolatlarında PMQR determinantlarının (qnrA, qnrB, qnrS, oqxAB ve qepA) varlığını PCR ile belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak-Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden toplam 175 *A. baumannii* izolatı toplanmış ve çalışmada her hasta için yalnızca bir izolat test edilmiştir. İzolatların tanımlanması Vitek MS (Biomeriux, Fransa) ve antibiyotik duyarlılıklarının çalışılması Vitek Kompakt2 (Biomeriux, Fransa) ile yapılmıştır.

İzolatlar çalışma zamanına kadar -60°C'de saklanmıştır. DNA ekstraksiyonu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) için kaynatma tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Qnr (A, B, C, S, D) ve OqxAB determinantları spesifik primerler kullanılarak multipleks PZR ile araştırılmıştır.¹⁹⁻²¹ Çalışmada kullanılan primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir. OqxAB için önce oqxA varlığını araştırılmış sonrasında oqxA saptanan izolatlarda OqxB varlığı araştırılmıştır. PCR testlerinde kullanılan primerler Tablo 1'de verilmiştir. PCR testinde qnrA, qnrB, qnrC, qnrS ve OqxAB-pozitif suşlar pozitif kontrol olarak ve *E. coli* ATCC 25928 negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmamızı onaylamıştır (karar

numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/471). Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur. Çalışmanın doğası gereği bilgilendirilmiş ebeveyn onayı alınmamıştır; sadece izolatlar test edilmiş ve hastaların elektronik verileri kimlik bilgileri olmadan kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler Excel elektronik tablolarına kaydedilmiş ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Primer Çiftleri

Gen	Primer adı	Primer dizisi
qnrA	QnrA-F QbrA-R	ATTCTCTACGCCAGGATTTG GATCGGCAAAGGTTAGGTCA
qnrB	QnrB-F QnrB-R	GATCGTGAAAGCCAGAAAGG ATGAGCAACGATGCCTGGTA
qnrC	QnrC-F QnrC-R	GGGTTGTACATTATTGAATCG CACCTACCCATTATTTCCTCA
qnrS	QnrS-F QnrS-R	GCAAGTTCATTGAACAGGGT TCTAAACCGTCGAGTTCGGCG
QepA	QepA-Forward QepA-Reverse	GCAGGTCCAGCAGCGGGTAG CTTCTCTGCCGAGTATCGTG
OqxA	OqxA -Forward OqxA -Reverse	CTCGGCGCGATGATGCT CCACTCTTCACGGGAGACGA
OqxB	OqxB -Forward OqxB -Reverse	TTCTCCCCCGGCGGAAGTAC CTCGGCCATTTGGCGCGTA

BULGULAR

Çalışmamızda 175 *A. baumannii* klinik izolatu test edilmiştir. İzolatların en sık olarak trakeal aspirat örneklerinden (n=102) izole edildiği görülmüştür (%58) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya Dâhil Edilen İzolatların Örnek Dağılımı

Klinik örnek	Sayısı	%
Trakeal Aspirat	104	59,4
Kan	25	14,3
Yara	18	10,3
Balgam	14	8
İdrar	14	8
Toplam Sayısı	175	100

Çalışmaya dahil edilen tüm izolatlar siprofloksasin ve levofloksasin dirençli olarak tespit edilmiştir.

PZR sonuçları

Çalışmaya dahil edilen izolatlarda qnrA (%0.57) ve qnrB (%0.57) birer izolatta, qnrS 10 izolatta (%5.71), oqxAB 4 (%2,8) izolatta tespit edilirken, qepA ise hiçbir izolatta saptanmamıştır. Qnr A, qnrB ve oqxAB pozitif izolatların hepsi trakeal aspirat örneğinden izole edilirken, qnrS saptanan izolatların üçü kan kültürü, yedisi trakeal aspirat örneğinden izole edilmiştir.

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalar *A. baumannii* suşlarının çoğu antibiyotiğe dirençli olduğunu ve bu çoklu ilaç dirençli suşların hastanede yatan hastalar arasında hızla yayıldığını göstermiştir.⁴ Bu dirençler genellikle transpozonlar ve integronlar gibi hareketli genetik elementler üzerinde bulunan ve bakteriler arasında kolayca dağılan genler aracılığıyla gerçekleşmektedir.¹⁵ Çalışmamızda, *A. baumannii* izolatlarının çoğu (%74,2) YBÜ'deki hastalardan izole edilmiştir. Dünya çapında yapılan diğer çalışmalar, YBÜ hastalarında *A. baumannii* ile enfeksiyon oranının yüksek olduğunu göstermiştir.^{16,17} Ayrıca, *A. baumannii* özellikle YBÜ hastalarında ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) gibi enfeksiyonlara neden olabilir. Daha önce, *A. baumannii*'nin trakeal aspirat örneklerinde daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{18,19} Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, *A. baumannii* izolatlarının çoğu (%57,3) trakeal aspiratlardan elde edilmiştir.

PMQR genleri *A. baumannii*'de kinolon direncinden sorumludur. *A. baumannii*'de kinolon direnci prevalansı son yıllarda artmış ve bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmıştır.²⁰ Çalışmamızda tespit edilen baskın qnr geni qnrS olarak görünmektedir. Diğer çalışmalarda qnrA ve qnrB geninin yaygınlığı daha fazla Enterobacterales olarak bildirilmiştir.²¹ Ancak bölgemizde daha önce yapılan çalışmalarda Enterobacterales izolatlarında qnrS ve qnrB daha yaygın olarak saptanmıştır.²² Ayrıca, kinolon ve florokinolonların aşırı tüketimi nedeniyle dirençli suşların ortaya çıkması, tedavide birçok soruna neden olmuş ve bakteriler arasında aktarılabilir bir direnç oluşturmıştır.

Yang ve arkadaşları çalışmalarında qnr genlerinin yaygınlığını incelemiştir. *A. baumannii* izolatlarının %7,7'sinde (3/39) qnrB ve %2,6 (1/39) qnrS varlığını saptamışlardır.¹⁴ Moosavian ve ark. *A. baumannii* izolatlarında qnr genlerinin varlığını sırasıyla qnrA, qnrB, ve qnrS için %52,6, %0, %3,2 olarak bulmuşlardır.⁶

Bu çalışma, klinik *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotiğin kolistin olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, bölgemizdeki *A. baumannii* izolatlarında kinolonlara karşı dirençte plazmit aracılı kinolon direnç genleri olan özellikle qnrS ve oqxAB bireden fazla izolatta tespit edilmiş olup siprofloksasine karşı en önemli direnç faktörleri olduğunu göstermiştir. Ülkemizden de *A. baumannii* izolatlarında ilk oqxAB bildirimidir. Bu genlerin yüksek prevalansı nedeniyle, hekimler bu bakteriyle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde florokinolon antibiyotiklerini reçete ederken dikkatli olmalıdır.

Etik Onay

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmamızı onaylamıştır (karar numarası: B.30.2.ODM.0.20.08/471). Çalışmada Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur.

Yazar Katkıları

Konsept: N.M., Y.T.Ç., A.B. Dizayn: N.M., Y.T.Ç., A.B. Veri Toplama ve İşleme: N.M., Y.T.Ç., A.B. Analiz ve Yorumlama: N.M., Y.T.Ç., A.B. Literatür Tarama: N.M., Y.T.Ç., A.B. Makale Yazımı: N.M., Y.T.Ç., A.B.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek

Beyan edilecek mali destek yoktur.

References

1. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions, J Hosp Infect. 2008; 69: 204–219.
2. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms of virulence and resistance. Int J Antimicrob Agents. 2010;35: 219–226.
3. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *acinetobacter* in the UK: how big a threat. JHI. 2004; 58 (3):167–169 .
4. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management, Curr Opin Infect Dis. 2010; 23(4):332- 239
5. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Mic Infect. 2004;10 (8): 684–704.
6. Moosavian M, Ahmadi K, Shoja S, Mardaneh J, Shahi F, Afzali M. Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, Southwest Iran. MethodsX. 2020; 7: 101031.
7. Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(07):2242–2248.
8. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2006;43(2, Suppl 2):S49–S56
9. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci. 2015;1354(01):12–31
10. Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr. 2014;2(05):10.
11. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. J Infect Chemother. 2011;17(02):149–182.
12. Yang H, Chen H, Yang Q, Chen M, Wang H. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance genes *qnr* and *aac(6)-Ibcr* in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* from nine teaching hospitals in China. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(12): 4268–4273.
13. Zhu YL, Yang H-F, Liu YY, et al. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance determinants and the emergence of multidrug resistance in clinical isolates of *Shigella* in SiXian area, China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(03):327–329.
14. Yang H, Hu L, Liu Y, Ye Y, Li J. Detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in China. J Chemother. 2016;28(05):443–445.
15. Jin H, Xu XM, Mi Z, Mou Y, Liu P. Drug-resistant gene-based genotyping for *Acinetobacter baumannii* in tracing epidemiological events and for clinical treatment within nosocomial settings, Chin Med J. 2009;122(3): 301–316 .
16. Fontana C, Favaro M, Minelli S, Bossa MC, Testore GP et al. *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit: a novel system to study the clonal relationship among the isolates, BMC Infect Dis. 2008; 8:79 .
17. Kempf M, Rolain JM. The emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39(2):105–114.
18. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Nat Rev Microbiol. 2007; 5(12): 939–951.
19. Peymani A, Farajnia S, Nahaei MR, Sohrabi N, Abbasi L et al., Prevalence of class 1 integron among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Tabriz, northwest of Iran. Pol J Microbiol. 2012; 61(1):57–60.
20. Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB, Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* Strains from China: Role of R mutations, Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(5):1515–1521
21. Khayat H, Sadeghifard N, Pakzad I, Azimi L, Delfani S et al. Determination of different fluoroquinolone mechanisms among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Tehran, Iran. Iran Red Crescent Med J. 2017;26: e58798.
22. Coban AY, Nohut OK, Tanrıverdi Çaycı Y, Bayramoğlu G, Pirinççiler M et al. Investigation of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in *Enterobacteriaceae*: a multicenter study. Mikrobiyol Bul 2012;46(3):366-374.