



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HAYVANLARDA KLİNİK VAKALARDAN İZOLE EDİLMİŞ ÇOKLU
ANTİBİYOTİK DİRENCİ BULUNAN BAKTERİLERDE DEZENFEKTAN
DİRENÇLİLİĞİ**

CENGİZ KARATAŞ

VETERİNER MİKROBİYOLOJİ

**Şanlıurfa
2025**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HAYVANLARDA KLİNİK VAKALARDAN İZOLE EDİLMİŞ ÇOKLU
ANTİBİYOTİK DİRENCİ BULUNAN BAKTERİLERDE DEZENFEKTAN
DİRENÇLİLİĞİ**

CENGİZ KARATAŞ

**VETERİNER MİKROBİYOLOJİ
Tez Danışmanı: Prof. Dr. OKTAY KESKİN**

**Şanlıurfa
2025**

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans serüvenime bir virgül koyup, gün doğumunda bir mevsim rüzgârı ile kaderin savuracağı yeni planını beklerken Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veteriner Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı hayatımda ailem olarak yer edindi. Sayın Prof. Dr. Osman Yaşar TEL hocam bölümün dopamin koçu, her fırsatta bize önemli tecrübe ve yönlendirmeleriniz çok kıymetli olacaktır. Bilgi ve tecrübelerinizi bizlerden esirgemediğiniz için çok teşekkür ediyorum. Sizin deyiminizle buradaki hedefe ulaşmam sonucunda dopamini tükettim ve yeni bir dopamin macerası için yola çıkmış bulunmaktayım. Saygıdeğer Prof. Dr. Sevil ERDENLİĞ GÜRBİLEK hocam tez çalışmalarım esnasında sizin gibi kıymetli ve çok mütevazı bir bilim insanıyla aynı atmosferde bulunmak hayatın bana sunduğu hediyelerden biri oldu. Özellikle kendi yoğun çalışmalarınız olduğunda, biyogüvenlik kabini ve diğer alanlardaki çalışmalarına fırsat tanımak içim kendi kıymetli zamanınızdan benim için feragat ettiğinize çoğu kez şahit oldum. Bunun için ne kadar teşekkür etsem azdır. Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Murat SAYTEKİN hocam laboratuvar çalışmalarında bizzat göstererek, yaptırarak ve PCR çalışmalarına zaman ayırıp teknik desteğinizi esirgemediğiniz için minnettarlığımı dile getirmek isterim. Ayrıca bir İstanbul beyefendisi mütevazılığındaki şahsınıza ayrıca teşekkür etmek isterim. Sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayfer GÜLLÜ YÜCETEPE, soyadınız gibi kendiniz de bulunduğunuz ortama neşe ve gülen yüzünüzle güller saçıyorsunuz. Yeri geldi sınırlendirdik sizi, siz de hocalığınızı konuşturarak hem öğrettiniz hem de disipline ettiniz, iyi ki yaptınız, teşekkürler. Değerli Dr. Müzeyyen DEMİR ve Doktor adayı arkadaşlarım, Sadiye Dılşa ATEŞ, Özden DELLAL, Ramazan GÜL ve Ayda Nur AKSOY sizleri tanıdığım ve beraber çalışabilme şansına sahip olduğum için çok şanslıyım, teşekkür ederim. Prof. Dr. Oktay KESKİN ana bilim dalı başkanımız ve ev sahibi olmanızdan dolayı siz çok değerli hocama kapanışta veda etmek istedim. Öncelikle Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Ailesine üye olabilmeme vesile olan Prof. Dr. Nihat DENEK hocama çok teşekkür etmek isterim. Oktay Hocam sizi tanıdıkça sosyal hayatta insanlara olan katkılarınız ve yardımseverliğinizi anlatmaya kelimeler yetmiyor. 2024 mezuniyet töreninde verilen “Yılın Kralı” ödülünden fazlasını hak etmektesiniz ve aynı zamanda çoğu insan için manevi babasıınız. Bu kısa süreçte bana verdiğiniz emekler için çok teşekkür ederim. Tez çalışmamda kullandığımız dezenfektan ürünlerinin temininde bizden hiçbir yardım ve fedakârlığı esirgemeyen EcoLife Hijyen (Hayvancılık Yem Katkı Maddeleri Hijyen ve Çevre Sağlığı İthalat İhracat Sanayi) Genel Müdürü Veteriner Hekim Erdoğan KARABAŞ'a da ayrıca teşekkür ederim.

Her şey ailem için, onların fedakârlıklarına minnettarım ve varlığınıza şükür...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	3
2.1. Zoonotik Önemi Olan Bazı Bakteriler	5
2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	5
2.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
2.1.3. <i>Klebsiella</i> spp.	6
2.1.4. <i>Salmonella</i> spp.	7
2.1.5. <i>Staphylococcus aureus</i>	8
2.2. Dezenfektanlar ve Sınıflandırılma Grupları	9
2.2.1. Asitler	9
2.2.2. Alkoller	10
2.2.3. Aldehitler	10
2.2.4. Biguanidler	11
2.2.5. Halojen ve Halojen İçerikli Dezenfektanlar	11
2.2.6. Oksitleyiciler	12
2.2.7. Fenoller	12
2.2.8. Kuarterner Amonyum Bileşikler (QAC)	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Gereç	18
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Suşlar	18
3.1.2. Tryptic Soy Agar	18
3.1.3. Mueller Hinton Agar	18
3.1.4. Mueller-Hinton Broth	18
3.1.5. Test Edilen Dezenfektanlar	18
3.2. Moleküler Analiz Gereçleri	19
3.2.1. DNA İzolasyon Gereçleri	19
3.2.2. Elektroforez Gereçleri	20
3.3. Yöntem	20
3.3.1. Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi	20
3.3.2. Dezenfektan Direnç Genlerinin Moleküler Olarak Belirlenmesi	21
3.3.2.1. DNA İzolasyonu	21
3.3.2.2. Dezenfektan Direnç Genlerinin PCR ile Belirlenmesi	21
3.3.2.3. PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi	22
3.3.2.4. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Dezenfektan Direncinin Belirlenmesi	22
4. BULGULAR	24
4.1. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları	24
4.2. Dezenfektan Direnç Genleri İçin PCR Sonuçları	27
4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenen MİK Değerleri	29
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	44
7. ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	59

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAYVANLARDA KLİNİK VAKALARDAN İZOLE EDİLMİŞ ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİ BULUNAN BAKTERİLERDE DEZENFEKTAN DİRENÇLİLİĞİ

CENGİZ KARATAŞ

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER MİKROBİYOLOJİ

Tez Danışman: Prof. Dr. OKTAY KESKİN

Yıl: 2025, Sayfa : 67

Bu çalışmada, klinik vakalardan izole edilmiş çoklu antibiyotik direncine (MDR) sahip bakterilerde, *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA* gibi dezenfektan direnç genlerinin varlığının PCR yöntemiyle araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 10 adet *Staphylococcus aureus*, 22 adet *Escherichia coli*, 6 adet *Pseudomonas aeruginosa* ve 3 adet *Klebsiella pneumoniae* ve birer adet *Salmonella* Kentucky, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Infantum olmak üzere toplamda 44 adet izolat kullanıldı. Bu izolatların antibiyotik dirençliliklerini belirlemek için bakteri izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için penisilin (P, 10 UI), İmipenem (IMP, 10 µg), Marbofloksasin (MAR, 5 µg), Ampisilin (AM, 10 µg), Oksitetrasiklin (T, 30 µg), Eritromisin (E, 15 µg), Spiramisin (SP, 100 µg), Enrofloksasin (ENR, 5 µg), Gentamisin (CN, 10 µg), Tylosin (TY, 15 µg), Amoksisilin/Klavulonik asit (AMC, 20/10, 30 µg), Seftriakson (CRO, 30 µg), Streptomisin (S, 10 µg), Trimethoprim/Sülfametaksazol (SXT, 1.25/23,75, 25 µg) içeren antibiyotik emdirilmiş ticari kağıt diskler kullanıldı. Dezenfektan direnç genlerinin belirlenmesi için *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), *acrA* (567 bp) genleri birinci grupta, *qacC/D* (249 bp), *qacH* (295 bp), *qacΔE* (335 bp) ve *qacA/B* (629 bp) genleri ise ikinci grupta olmak üzere multipleks PCR yapılarak araştırıldı. Çalışmada direnç genleri pozitif bulunan izolatlar için benzalkonyum klorür ve klorheksidin glukonat etken maddelerini içeren ve ticari temin edilen preparatlar kullanılarak MİK değerleri belirlendi. Antibiyotik duyarlılıkları araştırılan 22 *E. coli* ikisi 5, üçü 6, dördü 7, biri 8, biri 9, sekizi 10, ikisi 11 ve biri 13 farklı antibiyotiğe dirençli bulundu. Toplam 6 adet *P. aeruginosa* izolatının biri 3, ikisi 4, ikisi 7 ve biri 8 antibiyotiğe, 3 adet *K. pneumoniae* izolatından iki 7, biri 12 antibiyotiğe dirençli olarak değerlendirildi. *S. Kentucky* 5, *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* ise 7'şer antibiyotiğe direnç gösterdi. Test edilen *S. aureus* izolatlarından biri 5, biri 6, altısı 7 ve ikisi ise 12 antibiyotiğe dirençli bulundu. Antibiyotikler için %0-100 arasında dirençlilik oranları belirlendi. Yapılan multipleks PCR sonucunda *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), *acrA* (567 bp), *qacC/D* (249 bp) ve *qacH* (295 bp) genleri çalışılan izolatların tamamında negatif olarak değerlendirildi. Sadece *E. coli* suşlarında *qacΔE* (335 bp) geni 7 izolatla pozitif olarak saptanırken *qacA/B* (629 bp) geni ise 13 izolatla pozitif olarak değerlendirildi. *qacΔE* (335 bp) geni pozitif bulunan 7 örneğin tamamı *qacA/B* (629 bp) geni ile birlikte görüldü. Geriye kalan 6 örnekte ise *qacA/B* (629 bp) geni tek olarak belirlendi. Direnç genleri pozitif bulunan suşlarda MİK değerleri benzalkonyum klorür için 32-128 (mg/L), Klorheksidin glukonat için 2-32 (mg/L) olarak belirlendi. Sonuç olarak, Tek Sağlık akapsamında büyük öneme sahip olan biyosit/dezenfektan dirençliliğinin ve beraberinde çapraz antibiyotik direncinin daha detaylı araştırılmasının, antibiyotik direnci için farkındalık oluşturulmaya çalışılırken dezenfektan direncinin göz ardı edilmemesinin önemli olacağı kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Tek Sağlık, Dezenfektan direnci, MDR bakteri, MİK, PCR

ABSTRACT

MASTER THESIS

DISINFECTANT RESISTANCE IN MULTIPLE ANTIBIOTIC RESISTANT BACTERIA ISOLATED FROM CLINICAL CASES IN ANIMALS

CENGİZ KARATAŞ

HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
VETERINARY MICROBIOLOGY

Thesis Supervisor: Prof. Dr. OKTAY KESKİN

Year: 2025, Page : 67

The aim of this study was to investigate the presence of disinfectant resistance genes, including *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ*, and *acrA*, in bacteria exhibiting multiple antibiotic resistance (MDR) isolated from clinical cases using the PCR method. For this purpose, a total of 44 bacterial isolates were examined, comprising 10 *Staphylococcus aureus*, 22 *Escherichia coli*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, and one isolate each of *Salmonella* Kentucky, *Salmonella* Typhimurium, and *Salmonella* Infantis. Antibiotic susceptibilities of these bacterial isolates were determined using commercially available antibiotic-impregnated paper discs containing Penicillin (P, 10 UI), Imipenem (IMP, 10 µg), Marbofloxacin (MAR, 5 µg), Ampicillin (AM, 10 µg), Oxytetracycline (T, 30 µg), Erythromycin (E, 15 µg), Spiramycin (SP, 100 µg), Enrofloxacin (ENR, 5 µg), Gentamicin (CN, 10 µg), Tylosin (TY, 15 µg), Amoxicillin/Clavulanic Acid (AMC, 20/10, 30 µg), Ceftriaxone (CRO, 30 µg), Streptomycin (S, 10 µg), and Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT, 1.25/23.75, 25 µg). For the detection of disinfectant resistance genes, two multiplex PCR assays were conducted. The first group targeted *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), and *acrA* (567 bp), while the second group focused on *qacC/D* (249 bp), *qacH* (295 bp), *qacΔE* (335 bp), and *qacA/B* (629 bp). Minimum inhibitory concentration (MIC) values were determined for isolates harboring resistance genes using commercially available preparations containing benzalkonium chloride and chlorhexidine gluconate. Among the 22 *E. coli* isolates, two exhibited resistance to 5 antibiotics, three to 6, four to 7, one to 8, one to 9, eight to 10, two to 11, and one to 13 different antibiotics. Of the 6 *P. aeruginosa* isolates, one was resistant to 3 antibiotics, two to 4, two to 7, and one to 8. Among the 3 *K. pneumoniae* isolates, two were resistant to 7 antibiotics and one to 12. *S. Kentucky* exhibited resistance to 5 antibiotics, while *S. Typhimurium* and *S. Infantis* were each resistant to 7 antibiotics. Among the *S. aureus* isolates, one exhibited resistance to 5 antibiotics, one to 6, six to 7, and two to 12 antibiotics. Overall, antibiotic resistance rates ranged from 0% to 100%. Multiplex PCR results showed that *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), *acrA* (567 bp), *qacC/D* (249 bp), and *qacH* (295 bp) genes were negative in all isolates. However, in *E. coli* strains, the *qacΔE* (335 bp) gene was detected in 7 isolates, while the *qacA/B* (629 bp) gene was present in 13 isolates. All 7 isolates positive for *qacΔE* (335 bp) also harbored the *qacA/B* (629 bp) gene, whereas the remaining 6 isolates contained only the *qacA/B* (629 bp) gene. MIC values for isolates harboring resistance genes ranged from 32 to 128 mg/L for benzalkonium chloride and from 2 to 32 mg/L for chlorhexidine gluconate. In conclusion, investigating biocide/disinfectant resistance and its potential association with cross-antibiotic resistance is crucial within the One Health framework. Therefore, while raising awareness about antibiotic resistance, the importance of disinfectant resistance should not be overlooked.

KEYWORDS: One Health, Disinfectant resistance, MDR bacteria, MIC, PCR

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. pH Değeri	10
Şekil 4.1. Kirby-Bauer Disk Diffüzyon Tekniği ile yapılan antibiyotik duyarlılık testlerine bazı örnekler	25
Şekil 4.2. Test edilen bakterilerde saptanan antibiyotik direnç oranları (%).	27
Şekil 4.3. Test edilen antibiyotiklere karşı saptanan direnç oranları (%)	27
Şekil 4.4. <i>qac</i> ΔE1 (335 bp) ve <i>qacA/B</i> (629 bp) geni PCR ampliconlarının agar jel (%1.5) elektroforez görüntüsü. L 1-13: pozitif örnekler; M: 100 bp DNA ladder	28
Şekil 4.5. Araştırılan dezenfektan direnç genlerinin test edilen bakterilerde bulunma sayıları	28
Şekil 4.6. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların benzalkonyum klorür için MİK değerleri	29
Şekil 4.7. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların klorheksidin glukonat için MİK değerleri	29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Çalışmada araştırılan direnç genlerinin belirlenmesi için kullanılan primerler	20
Çizelge 4.1. Çalışmada test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre belirlenen dirençlilik oranları	24
Çizelge 4.2. Çalışmada kullanılan izolatların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik durumları.....	26

KISALTMALAR

CRA : Klor İçeren Maddeler

GSBL : Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

HBV : Hepatit B Virüsü

HIV : Human Immunodeficiency Virus

MDR : Çoklu İlaç Direnci

MİK : Minimum İnhibisyon Kontrolü

MRSA : Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*

MSSA : Metisilin Duyarlı *Staphylococcus aureus*

OPA : Orto Fitalaldehit

PAA : Perasetik asit

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

QAC : Kuartern amonyum bileşikleri

UPEC : Üropatojenik *Escherichia coli*

UV : Ultraviyole

VRE : Vankomisin Dirençli Enterokoklar

1. GİRİŞ

Güneş sisteminde yaşam gezegeni olarak adlandırılan Dünya birçok organizmaya ev sahipliği yaparak onların bir arada yaşamalarına imkan sağlayacak farklı habitatlar sunmaktadır. Yaşam gezegeninde organizmalar bir arada bulundukları habitatlarda farklı simbiyotik ilişkiler kurulması yoluyla yaşamlarını sürdürmektedirler. Bu simbiyotik ilişkiler sonucunda bazı organizmalar yarar sağlayabiliyorken bazıları ise bu ortaklık sonucunda zarar görebilmektedirler. Organizmalarda mutualizm olarak adlandırılan yaşam ortaklığında türler arasında karşılıklı fayda sağlayan yardımlaşmaya dayalı bir yaşam biçimi benimsenmişken bunun tam tersi durumda da parazitizm olarak adlandırılan yaşam biçiminde iki organizmadan biri diğer organizmanın besin, barınma gibi kaynaklarından faydalanarak konakçı olarak adlandırılan organizma ise bu birliktelikten zarar görmektedir.

II. Dünya savaşı başlamadan önce 1928 yılında Alexander Fleming Londra'daki Mary's Hastanesi'nde bakteriyolog olarak stafilokoklar üzerinde çalışırken tatil dönüşü laboratuvarındaki petri kabında bir küf mantarı olan *Penicillium notatum*'un üremesini gözlemlemesi sonucu tıp dünyası için yeni bir çağın başlangıcı olmuştur. Alexander Fleming bu küf etrafındaki bakterilerin üremediğini gözlemlemiş ve küfte üretilen bir enzimin stafilokoklar üzerinde bakterisid bir etki oluşturduğunu yorumlayarak bu maddeyi "Penisilin" olarak adlandırmıştır.

Daha sonra 1939 yılında Oxford Üniversitesi'nden Ernis Boris Chain ve Howard Florey, Alexander Fleming'in çalışmalarını yeniden keşfederek penisilini saflaştırarak üretimi üzerinde çalışmaları hızlandırdılar. Penisilin keşfi II. Dünya savaşı döneminde bakteriyel kaynaklı enfeksiyonların önlenmesi ve tedavi edilmesiyle hayati bir dönüm noktası olmuş, milyonlarca insanın hayatının kurtarılmasına imkan sağlamıştır. Penisilin keşfi farklı antibiyotiklerin geliştirilmesi için bilim insanlarına ilham kaynağı oluşturarak iş birliği için yeni bir çalışma ortamı oluşturmuştur.

Antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı, hem insan hem de hayvan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturan antibiyotik direncinin yayılmasına neden olmuştur. Veteriner hekimlik alanında klinik vakalarda karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen direnç mekanizmaları, hem hayvan sağlığını hem de zoonotik etkenler aracılığıyla halk

sağlığını tehlikeye atabilmektedir. Bununla birlikte, dezenfektanların yaygın kullanımı, bazı bakterilerin bu maddelere karşı da direnç geliştirmesine yol açmıştır. Dezenfektanlara karşı gelişen direnç, hastane ve hayvancılık ortamlarında enfeksiyon kontrolünü zorlaştırarak halk sağlığını ve gıda güvenliğini tehdit edebilir.

Bu çalışmada, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bulunan ve daha önceden klinik vakalardan izole edilmiş bakterilerde, *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA* gibi dezenfektan direnç genlerinin varlığının PCR yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır. Bu genlerin belirlenmesi, direnç mekanizmalarının anlaşılmasına ve etkili dezenfeksiyon stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma, hayvanlarda klinik vakalardan izole edilmiş çoklu antibiyotik direnci bulunan bakterilerde dezenfektan direncinin genetik düzeyde belirlenmesi ile klinik vakalardan izole edilmiş bakterilerde dezenfektan direnç genlerinin yaygınlığının belirlenmesi, bu genlerin PCR yöntemiyle tespit edilerek moleküler düzeyde karakterize edilmesi, dezenfektanlara karşı gelişen direncin veteriner hekimlik ve halk sağlığı açısından taşıdığı risklerin tek sağlık kapsamında ortaya konulması ile hayvancılık ve veteriner kliniklerinde etkili dezenfeksiyon protokollerinin belirlenmesine bilimsel katkı sağlanması hedeflenmektedir. Elde edilecek bulguların tek sağlık uygulamasında, antibiyotik ve dezenfektan kullanımının daha bilinçli şekilde yönetilmesine, direnç yayılımının kontrol altına alınmasına ve etkin enfeksiyon kontrol stratejilerinin oluşturulmasına önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Staphylococcus aureus bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotik duyarlılık çağının kapılarını açmış olsa da kısa sürede *S. aureus*'un antibiyotiklere uyum sağlayabilme ve antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneği sonucunda 1940 yılında penisiline karşı direnç geliştirdiği rapor edilmiştir. Bu direnç mekanizmaları sonucunda yeni antibiyotiklerin keşiflerine ve üretilmesine yol açmış ve antibiyotik direncinin nasıl oluştuğu araştırılmaya başlanmıştır. Kısa sürede diğer bazı antibiyotikler keşfedilerek kullanılmış ve 1950'li yıllarda penisilin yanında tetrasiklin, streptomisin ve eritromisin gibi antibiyotiklere de direnç oluştuğu belirlenmiştir (Stefani & Goglio, 2010). Direnç problemine çözüm olarak 1960 yılında geliştirilen sentetik bir penisilin türevi olan metisilin insan sağlığı alanında kullanıma alınmıştır. Ancak sadece bir yıl sonra 1961 yılında metisilin direnci oluştuğu rapor edilmiş, sonraki yıllarda ise ortaya çıkan bu metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarında çoklu antibiyotik direnç profilleri gelişmiştir.

Sağlık problemleri konusunda önemli bir sorun haline gelen antibiyotik dirençliliğinin gelişmesinde bakterilerin konjugasyon yetenekleri önemli rol oynar. Bakteriyel konjugasyon olarak bilinmektedir. Konjugasyon, iki bakterinin aynı ortamda yan yana geldiğinde, aralarında genetik materyal alışverişi yapmasıyla gerçekleşir. Bu süreç, genellikle F+ plazmidine sahip donör hücre ile F- plazmidine sahip reseptör hücre arasında seks pilusu aracılığıyla gerçekleşen bir gen transferine dayanır. Bu çiftleşme sürecinde sayısal bir artış gözlenmez; ancak asıl amaç genetik uyumun sağlanmasıdır. Bu genetik aktarım sonucunda bakteriler, yeni adaptasyon mekanizmaları geliştirerek antibiyotiklere karşı direnç kazanır. Böylelikle, bakteriler çevresel koşullara daha iyi uyum sağlama yeteneği edinir (Eraksoy, 2011).

Bakterilerde antibiyotik direnci oluşumunun bazı mekanizmaları şunlardır:

Kalıtım Dışı Direnç (Fenotipik Direnç), Doğal (Intrinsik) Direnç;

1- Metabolik aktivite,

2- L- Formalarının oluşması.

Kalıtsal Direnç (Kazanılmış, Edinsel Direnç), Non-Intrinsik Direnç;

a- Kromozomal genlere bağlı direnç;

1- Mutasyonlar,

2- Rekombinasyon (Konjugasyon, Transformasyon, Transdüksiyon),

3- Transpozonlar (multiple dirençte rol oynamaktadırlar),

b- Plazmidlere Bağlı Direnç mekanizmaları;

1- Transfer edilebilen plazmidlere bağlı direnç (Gram negatif bakterilerde R

(Rezistance) faktörleri)

2- Transfer edilemeyen plazmidlere bağlı direnç (Gram pozitifler bakterilerde penisilinaz plazmidleri gibi).

Enzimatik yıkımlar: Bazı enzimler antibiyotiğin etki mekanizmasını etkileyerek duyarlılık yerine direnç gelişimine sebep olabilmektedir. Örneğin; beta laktamaz enzimleri beta laktam antibiyotiklerinin (penisilin ve türevi gibi.) parçalanmasına neden olarak etkisini ortadan kaldırır (Akova,1994).

Hedef bölge değişiklikleri: Bakteri hücrelerinde antibiyotiklerin bağlandığı hedef noktalar vardır. Bakteriler geçirdikleri bazı gen mutasyonları sonucunda bu hedef molekülün yapısını değiştirerek antibiyotiğin bağlanmasına engel olur (Vila et al., 2007).

Aktif çıkartma (Eflüks Pompası): Antibiyotik dirençlerinde önemli bir görev üstlenen eflüks pompaları zararlı moleküllerin ve toksik maddelerin hücre zarından hücre içerisine girişini engellemektir. Bu da tedavi süresinin uzamasına sebep olduğu gibi bazen kullanılan ilaçların etkisiz hale gelmesine neden olmaktadır (Poole, 2002).

Hücre zarı geçirgenliğindeki değişiklikleri: Porinler hücre zarında gerçekleştirilen pasif difüzyonda önemli bir işleve sahiptirler. Bazı bakteriler antibiyotiklerin etkilerinden kaçabilmek için porin sayılarını azaltarak, pasif difüzyon ile büyük moleküllerin geçişinin durdurulması ile bir hayatta kalma stratejisi geliştirmişlerdir (Singh et al, 2017).

Hayvanlarda ilk MRSA izolasyonu 1972 yılında mastitisli sığır sütlerinden bildirilmiş, daha sonra 1988 yılında kedi ve 1989 yılında ise köpek orijinli MRSA izolasyonları rapor edilmiştir. Sonraki yıllarda dünyanın pek çok bölgesinden sığır, kedi, köpek, at, evcil kanatlı hayvanlar gibi çok farklı türlerde MRSA izolasyon bildirimleri yapılmıştır. Bakterilerde direnç gelişimleri sadece antibiyotiklerle sınırlı kalmamıştır. Özellikle, hastanelerde, kliniklerde, veteriner hekimlik uygulama alanları, mezbahalarda ve laboratuvarlar gibi diğer birçok alanda dezenfeksiyonun sağlanması amacıyla kullanılan dezenfektanlara karşı da antibiyotik dirençliliğinin yanında dezenfektan direnç genleri bakteriler tarafından geliştirilmiştir. Hastaneler ve klinik örneklerden sık sık izole edilen antibiyotiklere gösterdiği direnç gelişimi sayesinde ağır enfeksiyonlara ve hastane enfeksiyonlarının başrol oyuncusu olan *S. aureus* izolatlarında dezenfeksiyon amaçlı kullanılan dezenfektanlara karşı direnç gelişimi Türkiye’de ve dünyada çoğu ülkede bildirilmektedir. Avrupa ve Asya ülkelerinde metisiline karşı dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatlarında

yaygın olarak tespit edilmektedir. *qacA/B* geni MRSA suşlarında en önemli antiseptik ve direnç geni olarak bildirilmektedir. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalardan MRSA izolatları arasında *qacA/B* direnç genlerinde %5-%72 aralığında rastlanıldığı bildirilmektedir (Mayer et al., 2001; Noguchi et al., 2006; Özyurt, 2000) Bu nedenle hayvanlarda da MRSA kaynaklı enfeksiyonların önemli bir sorun olmaya başladığı saptanmıştır (Algammal et al., 2020; Çetinkaya & Ünal, 1996; Morgan, 2008; Leonard & Markey 2008). MRSA suşlarının insan ve hayvanlar arasında bulaşabildiğine dair çalışmalar bulunmaktadır (Duquette et al. Nuttall ,2004; Kaszanyitzky et al, 2003; Morgan 2008). Hem mastitisli sığır sütlerinden hem de sığırların bakıcılarından MRSA izolasyonun yapılması, MRSA'nın insan ve hayvanlar arasında bulaşa sebep olabileceği yani zoonotik önemlerini göstermiştir (Kapuağası et al, 1997).

Antibiyotik direnç faktörlerinin gelişmesinin başında insan ve hayvanların çevresel ortamı ortak kullanması gelmektedir. Özellikle bilimsel çalışmaların yapıldığı laboratuvar ortamları, veteriner hekimlerin hayvanları tedavi ettikleri klinikler, hayvan barınakları, mezbahaneler ve insanlar için tanı, tedavi ve yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu hastane ve sağlık kuruluşlarının oldukları ortamlar tanı ve tedavi dışında mikroorganizmalar için oluşturulan bir buluşma noktası görevini de üstlenmişlerdir. Bu tür kesişen ortak çevrede bakteriler arasında her geçen gün gen alışverişinde de artışlar meydana geldiğinden 1960'lı yıllardan itibaren ciddi antibiyotik direnç raporları bildirilmiştir (Morrissey et al., 2019; Roca et al., 2015).

Patojenik bakteriler arasında DNA alışverişi yatay ve dikey olarak genlerin transferi sonucunda antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı dirençli türlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Turhan & Erginkaya, 2019). Bazı cins ve türlerde dirençli suşların gelişmesi insanların ve hayvanların yaşamsal faaliyetleri üzerinde önemli tehditler oluşturabilmekte ve direnç genlerinin yayılma alanlarının genişlemesine yol açmaktadır (Spellberg & Gilbert, 2014).

2.1. Zoonotik Önemi Olan Bazı Bakteriler

2.1.1. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae ailesi üyesi *Escherichia coli* 1885'te Escherich tarafından *Bacterium coli comune* olarak isimlendirilmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda barsak florasında bulunur. Barsak dışından fırsatçı patojen olduğunun anlaşılması üzerine Castellani ve Chalmer 1919'da etkeni *Escherichia* cinsi olarak yeniden adlandırmışlardır (Töreci, 2002).

Hücre duvarındaki peptidoglikan yapısının ince olmasından dolayı Gram boyamalarda Gram negatif olarak boyanır. *E. coli*'nin patojenik suşları hijyen yetersizliği olan durumlarda gıda kontaminasyonuna sebep olarak ciddi zehirlenmelere yol açar (Bell & Kyriakides, 2002; Vila et al.,2016). *E. coli* O157 ciddi abdominal kramplara neden olarak kanlı ishal ile kendini gösterir. Çocuk ve yaşlı grubunda ölümlere neden olabilmektedir. Patojenitesi yüksek olan *E. coli* suşları çeşitli ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarının önlenmesi daha hijyenik ortamlar ve kişilerin hijyen konusundan bilinçlenmesi, uygun şartlarda gıda işlenmesi ve pişirilmesi ile sağlanabilir. *E. coli* hayvanlarda da pek çok özel ve özel olmayan enfeksiyona neden olmaktadır. Özellikle dirençli suşlar tarafından oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır.

2.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Doğada yaygın olarak bulunabilen Gram negatif, nonfermentatif mikroorganizmalar arasındadır. Peusodomonaceae familyasına mensup *P. aeruginosa* 1882'de Gessart mavi irin faktörü olarak tanımladı. (Bilgehan, 2000). Kapsülsüz, sporsuz ve flagellaları ile hareketli bir bakteri olup, seks piluslarına sahiptir (Bilgehan, 2004). Besiyeri ortamında tri-metil-amin üretimine göre üzüm veya menekşe kokusu olarak tabir edilen ayırt edici bir kokuya sahiptir. Kanlı agarda hemoliz oluşturur ve bazı suşları ürettiği suda eriyen pigmentler nedeniyle ortamda mavi-yeşil bir renk oluşturabilir (Bilgehan, 2000).

P. aeruginosa hastanelerde lavabo ve yataklarda, solunum destek sistemlerinde, temizleyici solüsyonlar ve dezenfektan ürünlerinde, çiğ sebzelerde kolayca kolonize olabilmektedir. *P. aeruginosa* sağlıklı bireylerde düşük oranda hastalığa neden olsa da fırsatçı patojen olarak geliştirdiği direnç mekanizmaları sayesinde özellikle cerrahi operasyonlar sonrası ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yoğun bakım üniteleri, yeni doğan üniteleri, yanık üniteleri, ventilatörler, kanser kemoterapi klinikleri ve çoklu antibiyotik kullanımıyla tedavi yapılan bölümlerde kolayca kolonize olduğu ortamlardır (Albayrak, 2008). Veteriner hekimlik açısından da pek çok fırsatçı enfeksiyona neden *P. aeruginosa* sahip olduğu direnç nedeniyle ciddi sorunlara neden olmaktadır.

2.1.3. *Klebsiella* spp.

Enterobacteriaceae familyasında yer alan *Klebsiella* cinsi 19. yy. sonlarında

Alman mikrobiyolog Edwin Klebs tarafından keşfedilerek adlandırılmıştır. Carl Friedlander çalışmaları sonucunda Klebsiella'nın öldürücülüğü yüksek pnömoniye neden olduğunu bildirmiş ve bundan dolayı da uzun bir süre "Friedlander basili" diye adlandırılmıştır (Kıraç et al., 2011).

İnsanlarda ve hayvanlarda doğal olarak barsak florasında bulunduğu gibi, üst solunum yolları, doğada toprakta ve sulu alanlarda bulunur. Hareket yeteneği olmayan, zorunlu koşullarda sporlaşma oluşturmayan, kapsülü bulunan, 0,7-1,5 µm eninde ve 2,0-5,0 µm boyunda büyüklüklere sahip Gram negatif çomak grubunda bulunan bakteridir. (Ustaçelebi, 1999). Klebsiella türleri insan ve hayvanlarda, üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları ve bakteriyel sepsis gibi çeşitli klinik durumlara yol açabilmektedir. Bakteriyel sepsis, genellikle damar içi kateter uygulamaları, bağırsaktan translokasyon veya akciğer enfeksiyonları gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. Özellikle *K. pneumoniae*, menenjit, safra kesesi enfeksiyonları ve organlarda apse oluşumu gibi ciddi enfeksiyonlara sebebiyet verebilir (Doğanay et al.,2023).

2.1.4. *Salmonella* spp.

Salmonella bakterileri 1880 yılında bakteriyologlar Dr. Karl Joseph Eberth ve Roberth Koch'un da içinde bulunduğu ekip tarafından tifoid hastalığı hikayesi olan insanlarda ve tifo hastalığından ölen bir insanın mezenterik lenf nodülleri ve dalağından izole edilmiştir. 1884 yılında Almanya'dan George Theodor Gaffky önceki yıllarda benzer hastalık hikayesi taşıyanlardan klinik örnek çalışmaları sonucunda Salmonella suşlarından *Salmonella* Thyphi'yi izole ederek Salmonella tanımlamasını doğrulamıştır. 1885'te Amerikan bakteriyolog Theobald Smith ve Daniel Elmer Salmon'un yaptıkları çalışmaları sonucu hasta domuzların barsaklarında kolera basili izolasyonu gerçekleştirildi. Domuz nezlesi olarak bilinen hastalığın etkeni olarak izole ettikleri bakteriyi *Bacterium suispestifer* olarak adlandırdılar.1888'de August Gaertner, *Salmonella* Enteriditis olarak bilinen *Bacterium enteridis*, sığır etinin kaynaklı gıda zehirlenmesi geçirmiş hastadan izolasyon sonucu doğrulanmıştır. Salmonella cinsi ismi olarak 1900'de Lignieres, Veteriner Hekim Bakteriyolog Daniel Erlmer Salmon'a ithaf edilmek amacıyla önermiştir. Loeffler 1892 yılında enfeksiyonlu farelerden ilk kez *Salmonella* Typhimurium'u izole etmiştir (Euzeby, 1999; Hardy, 2004). Salmonella etkenlerinin adlandırılmaları basillerin moleküler antijen yapısına göre farklılıklar gösterdiğinden spefisik adlandırılmaları bazı karmaşıklıklara yol açabilmektedir. Somatik "O" antijeni, flagellaları "H" antijenleri, Virülans faktörleri "Vi" antijenlerine göre

spesifik antiserumlarla kimlik tespitleri sonucu kurulmuşlardır. Somatik ‘‘O’’ antijen hangi alttürlerde bulunduğunu seçerken, flagellalar alttürlerin adını vermektedir. Kullanımda olan tüm Salmonellaların adlandırılmaları, ‘‘The WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella’’ tarafından ‘‘Antigenic Formula of the Salmonella Serovar’’ olarak belirtilmiş şemada gösterilmektedir (Grimont & Weill, 2007; Ryan et al, 2017).

Salmonella, *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinden, Gram negatif, anaerobik, katalaz enzim sistemlerini bulunduran, zorunlu koşullarda spor oluşturmeyen, çubuk (çomak) görünümünde bakteridir. 0,7-1,5 µm eninde, 2-5 µm uzunluktadır. *Salmonella* Pullorume ve *Salmonella* Gallinarum flagellaya sahip olmadıklarından hareketsizdirler (Popescu & Ionescu, 2023).

Üremeleri genellikle 5-45 °C’de 35-42 °C’lerde en iyi üreme sıcaklığı olup katı besi yerinde S tipli koloni oluşturlar (Bell & Kyriakides, 2002). Maksimum üreme sıcaklığı 46 °C olması insanların ve kanatlıların ileumlarında (ince barsak) kolaylıkla üreyebilirler (Euzeby, 1999; Hardy, 2004). *Salmonella* spp. insanlarda ve hayvanlarda zoonotik üriner sistem enfeksiyonlarına neden olur. İnsanlara salmonellozis vakalarının ana bulaşma yollarından en önemlisinin kontamine hayvansal gıda ürünlerinin tüketilmesi olduğu bildirilmiştir. *Salmonella* kaynaklı enfeksiyonlar kanatlı hayvan gruplarında görülmekte olan ve ekonomik maliyetlerin yükselmesine neden olan hastalıklardandır. Gıda yoluyla bulaş sağlayan enfeksiyon hastalıklarının kaynağı olması sebebiyle halk sağlığında önemli bir yer tutmaktadır (İzgür, 2006). Salmonellozis; kanatlı hayvanlarda üretim kaybı, gelişim yetersizlikleri ve ölümler, insanlar için de zoonotik enfeksiyon riski oluşturmaktadır (EFSA, 2013).

2.1.5. *Staphylococcus aureus*

Robert Koch, 1878’de apselerde yaptığı bazı araştırma ve incelemelerde stafilocokları tanımlayan ilk kişi olmuşsa da 1880’de Louis Pasteur sıvı besiyeri ortamında üremelerini sağlamıştır (Saka, 2017). İskoçlu cerrah Alexander Ogston 1882’de mikrosptaki görüntülerinin topluluk oluşturduğunu ve üzüm salkımına benzediğini bildirmiştir. *Staphylococcus*; ‘‘Staphyle’’ (üzüm salkımı) ve küre anlamında ‘‘cocci’’ kelimelerinin birleştirilmesiyle türetilmiştir. Friedrich Rosenbach, 1884’te stafilocokların saf kültürünü ilk olarak üretmiş ve kolonileri sarı renkli göründüğünden *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir. Beyaz renk veren kolonilere de *Staphylococcus albus* (bilinen ismiyle *Staphylococcus*

epidermidis) olarak adlandırılmıştır (Rasheed & Hussein, 2021).

S. aureus, 1884'te Micrococcaceae ailesi içinde ayrı bir soy olarak tanımlandı. Devam eden çalışmalar ile yeni sınıflandırmalarda Eubacteria alemi, Firmicutes şubesi, Bacillales takımı, Staphylococcaceae ailesinde yer alan ve ailenin diğer üyeleri *Staphylococcus*, *Macrococcus*, *Gemella*, *Jeotgalicoccus* ve *Salinicoccus* olarak 6 cins yer almaktadır. *Staphylococcus* cinsinde tanımlanmış 52 türü ve 28 alttürü bildirilmiştir. Ailenin en önemli üyesi *Staphylococcus aureus*'tur (Gaafar et al., 2019).

S. aureus, Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, katalaz pozitif, koagülaz pozitifdir. *S. aureus* %5 koyun kanlı agarında yuvarlak S tipi, beta hemolitik altın sarısı renginde koloniler oluşturur. *S. epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus* gibi koagülaz negatif türler de turuncu ya da sarı renginde pigmentler ve hemolizinler oluşturur (Hennekinne, 2018).

S. aureus impetigo, follikulit, fronkül, karbonkül, apse gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, erizipel ve selülit gibi cerrahi yara enfeksiyonları yanında sahişp olduğu toksinlerle stafilokokal haşlanmış deri sendromları, toksik şok sendromu, stafilokokal besin zehirlenmelerine neden olur. Ayrıca invaziv olarak bakteriyemi ve endokardit oluşturur. Etken pnömoni, ampiyem, osteomyelit, septik artrit, septik bursitis gibi solunum sistemi, kemik ve eklem enfeksiyonlarında yol açar (Hennekinne, 2018).

2.2. Dezenfektanlar ve Sınıflandırılma Grupları

2.2.1. Asitler

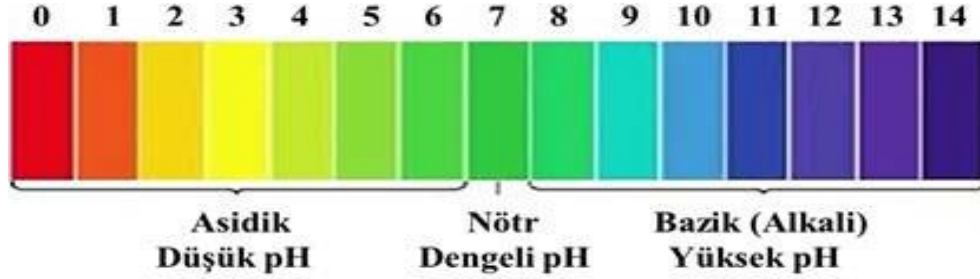
Her maddenin bir pH derecesi vardır. pH 0-14 arasında değerler baz alınarak, 0-7 arasındaki değerlerde maddeler asidik kabul edilir. 7-14 arasındaki değerlerde ise maddeler bazik kabul edilmektedir. pH'ın 7 olması maddenin nötr olduğu kabul edilir (Şekil 2.1).

Gıda ürünlerinin pH değerleri kullanılan gıda ürününün serbest hidrojen grubunun direkt etkisinde değişiklik göstermektedir. Gıda ürünlerinde farklı ekşiliklerde tatların oluşmasının kaynağı asitler hidrojen elementlerinin serbest bırakılarak çözülmesine nedeni olabilmektedir.

Bundan dolayı pH serbest asitlik derecesi olarak tanımlanmaktadır (Eryılmaz &

Akın, 2008).

Asit grupları bulundukları ortamda pH değerini düşürerek çoğu mikroorganizma için zararlı bir ortam oluşturabilmektedir. Buna karşın asitli ortamda yaşayabilen mikroorganizmaların varlığı da göz ardı edilmemelidir. Asit grupları ile yapılan çalışmalar esnasında laboratuvar ve iş güvenliği kurallarına dikkat edilerek çalışılmalıdır. Konsantrasyonu yüksek asitler, vücudumuzda kimyasal yanıklar oluşturabileceği gibi kullanılan ortamın sıcaklığının yüksek olması asidin toksisitesinin artmasına neden olabilir. Dezenfeksiyon amaçlı kullanılan bazı asitler arasında, asetik asit, sitrik asit, benzoik asit, sorbik asit bulunmaktadır (Eryılmaz & Akın, 2008).



Şekil 2.1. pH Değeri

2.2.2. Alkoller

Kullanımı oldukça geniş bir dezenfektan grubudur. Veteriner tanı-tedavi klinikleri, mezbahanelerde, hastanelerde, laboratuvarlarda özellikle mikrobiyoloji laboratuvarında yüzey dezenfektanı, kullanılan bazı araç-gereçler için dezenfektanı olarak kullanıldığı gibi el ve cilt antiseptiği olarak da kullanılmaktadır. Hücre zarının yapısını bozduğu ve hücreleri lize ettiğinden geniş spektrumlu ve en çok tercih edilip kullanılan dezenfektan grubudur (McDonell & Rusell, 1999).

2.2.3. Aldehitler

Genel olarak proteinlerin denatürasyonu ve nükleik asitlerin parçalanma işlemlerinde sterilizasyon amaçlı kullanılan geniş spektrumlu dezenfektanlardır. Bu gruptan en tercih edileni formaldehitler ve glutaraldehitlerdir. Aldehit grubu bakterilere, mantarlara, virüslere ve mikobakteriler ve sporların üzerine oldukça etkilidirler. Metaller, plastikler, çimonta ve kauçuğa karşı korozyon etkileri bulunmamaktadır. Oldukça tahriş edici etkileri bulunduğundan toksik etkileri yüksek ve kanserojen özellikleri de bulunmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı kullanım

alanları sınırlı olmaktadır. Isı ve alkollerle dezenfekte edilemeyen araç-gereçlerin dezenfeksiyon işlemlerinde laboratuvar ve iş güvenliği kuralları dikkate alınarak kullanılmaktadırlar (Eryılmaz & Akın, 2008).

Gluteraldehitler, *E. coli* ve *S. aureus*'a dış membran tabakalarından bağlanarak bakteriyosidal özellik gösteren, Gram negatifler üzerinde etkili sporosid özellikte, mantarlara karşı etkili, virüsidal özellikte bir dialdehittir. Bu özelliklerinden dolayı gluteraldehit, endoskopi gibi tıbbi aletlerin temizliğinde rutin olarak tercih edilmektedir. Bu tip ekipmanlar kolonoskopi sonrası kolitlerden kaynaklı komplikasyonları önlemek için dikkatle durulama gerekmektedir. Gluteraldehitler yüzeylerin dezenfeksiyonunda kullanılmamaktadır. Gluteraldehit gibi endoskopi aletlerinin dezenfeksiyonunda kullanılabilecek güçlü bir dezenfektan olan O-phthalaldehide (OPA)'de bakterisidal ve sporosidal etkileri oldukça güçlüdür. Gluteralhitten farklı olarak dezavantajlı durumu proteinlerle teması sonrasında renk değişikliğine neden olarak gri tonlarında renk oluşumuna sebep olabilmektedir. Aynı şekilde tıbbi aletler üzerinde renk değişikliklerine sebep olmaktadır (Günaydın et al., 2015).

2.2.4. Biguanidler

İlk kez Birleşik Krallık'ta keşfedilmiştir. Katyonlu bir bisguanid olan klorheksidin (CHG) yaygın olarak kullanılan bir antiseptik üründür. Gram pozitif bakterilerde hızlı etki gösterebilmesine karşın Gram negatif bakterilere karşı daha yavaş etki göstermektedir. Metisilin Dirençli *S. aureus* (MRSA), Vankomisine Dirençli Enterokok (VRE), *Streptokok* ve *P. aereginosa* gibi direnç geliştirmiş bakterilere karşı oldukça etkilidir. Klorheksidin alkolden daha fazla kalıntı bırakabilme aktivitesine sahiptir. Kanlı ve biyofilmli organik maddelerin bulunduğu durumlarda da etkilidir. Mikrobiyal etkileri alkollerden daha yavaş gerçekleşmektedir (Sathiyamurthy et al., 2016).

2.2.5. Halojen ve Halojen İçerikli Dezenfektanlar

Toksik etkileri düşük olmakla beraber kullanım oldukça kolay, elde edilebilme maliyeti düşük ve geniş etki alanına sahip kimyasal bileşiklerin oluşturduğu bir gruptur. Klor içerikli maddeler (CRA), aktif özellikte oksidatif maddelerdir. Evlerde, hastanelerde, laboratuvarlarda, veteriner hekim klinik ve laboratuvar uygulamalarında, HIV ya da HBV ile kontamisasyonu gerçekleşen yüzeyleri dezenfekte edebilmek için çamaşır suyu kullanımı oldukça yaygın, kolay ulaşılabilir olması özelliğiyle en çok tercih edilen CRA'lardandır. CRA'lar

baktrisidal, sporosidal ve virüsidal özellikleri bulunmaktadır. İyot bazlı ajanlar klordan daha hızlı reaksiyona girebilme eğilimde olmasına karşın hızlı etki mekanizması sergileyebilmektedir. Yüzyıllardır antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılmakta olan konsantre iyotlu bileşikler ciltte irritasyon , giysilerde boya lekeleri, metal ve plastikler zarar verme, ile bağlantılı olan povidon-iyodürler CRA'lara kıyasla mantarlara ve sporlara karşı daha az etkilidirler (Gupta et al., 2016).

2.2.6. Oksitleyiciler

Hidrojen peroksit (H_2O_2), hastane ve evlerde çok tercih edilen dezenfektanlar arasında yer alan, sterilizasyon amaçlı kullanılmakta olan renksiz sıvı biyosit grubudur. Farklı konsantrasyonlarda bulunabilen (H_2O_2), suda bozunabilmesinden dolayı da çevre dostu bir özelliğe sahiptir. Gram pozitif ve Gram negatiflere karşı oldukça etkilidirler. Perasetik asit (PAA), hidrojen peroksidin ve asetik asidin farklı oranlarda birleşmesiyle meydana gelen bir bileşiktir. Bakterisid, virüs, fungusid, tüberkülosid ve sporosid aktivitelerde etkilidir. Hidrojen peroksitten daha etkili bir biyosit olmaklar beraber tıbbi cihazlar, skoplar ve hemdoiyaliz cihazlarında sterilasyon amaçlı tercih edilmektedir. Hidrojen peroksit oranla düşük konsantrasyonlarda bakteri, virüs ve mantarlara karşı etkili bir sonuç elde edilmektedir (Gupta et al., 2016).

2.2.7. Fenoller

Proteinleri denatürasyona uğratarak hücre zarıyla gerçekleşen enzim inaktivasyonu ve hücre çeperi geçirgenliğinde değişikliğe neden olarak etkisini ortaya çıkartır. Bakterisi, fungusid, tüberkülosid etkilere sahiptir (Eryılmaz & Akın, 2008).

2.2.8. Kuarterner Amonyum Bileşikler (QAC)

QAC'ler membranaktif katyonik ajanlardır. Katyonik ajanlar sitoplazmik membranda fosfolipit bileşenleri ile reaksiyona girerek ozmotik etkilerle membran yıkımını gerçekleştirir. Katyonik ajanlara maruz kalan mikroorganizmalarda sırasıyla; ajanın hücre duvarına adsorpsiyonu ve penetrasyonu, sitoplazmik membranla (lipit veya protein) reaksiyonu ve sonrasında membran bütünlüğünün bozulması, hücre içi düşük moleküler ağırlıklı bileşenlerin dışarı sızması, protein ve nükleik asitlerin yıkımı, otolitik enzimlere bağlı duvar lizisi gerçekleşir (McDonnel & Russell, 1999). Kuaterner amonyum bileşikler yapı ve karmaşıklık yönünden farklılık gösterebilen dört alkil grubuna doğrudan bağlanmış bir azot atomundan

meydana gelmiş maddelerdir. Bu geniş bileşik ailesi içerisinde alkil benzalkonyum klorürler en yaygın kullanılan antiseptiklerdir (Weber et al., 2007). Dezenfeksiyon ve antisepsi amacıyla yaygın olarak kullanılan diğer kimyasal bileşiklerdendir. Kimyasal formülasyonu, dört alkil veya aril grubunun bir nitrojen atomuna bağlı olduğu yapısal bir formülü bulunmaktadır. Kimyasal yapısından dolayı hidrofobik (suyu sevmeyen) ve hidrofilik (suyu seven) özellikleri bir arada bulunmaktadır. QAC'ler, bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoonlara karşı etkilidirler. Bu organizmalarda hücre zarlarının yapısını bozarak proteinlerinin denatüre olmasına neden olarak mikroorganizmaları öldürürler. Fakat düşük uzun ve düşük dozlarda kullanılan QAC'lara karşı direnç geliştirilebilmektedir. Dezenfeksiyon işlemlerinde hastane ve veteriner hekim klinik uygulamalarında, laboratuvarlarda, gıda endüstrisinde, ev temizliği, tekstil ve kağıt endüstrisinde yüzeylerin ve ekipmanların sterilizasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

QAC'ların etkili olması için doğru konsantrasyonlarda ve uygun temas sürelerinde kullanılması gerekmektedir. Doğrudan çevreye salınımı sonucu sulara karışması durumunda su ekosistemleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturabildiği gibi kişisel koruyucu donanım kullanılmadığı durumlarda cilt ve mukozaya uzun süre doğrudan temas etmesi zedelenme ve tahrişlere yol açabilmektedir. Geniş spektrumlu bir etki mekanizmasının yanında, antimikrobiyal direnç durumunun gelişebileceği ve çevresel etkileri gibi potansiyeller göz ardı edilmeden kullanılmalıdır (Iannou et al., 2007).

Tarihsel olarak kaynaklar incelendiğinde farklı bakterilerde ve farklı antiseptiklere karşı oluşan direncin araştırıldığı bilimsel çalışmalar yapılmıştır.

Leelaporn et al., (1994) setilmetilamonyum bromüre karşı direnç geliştirmiş 40 adet koagülaz negatif *S. aureus* izolatını çoklu ilaç direnci taşıyıcısı genlerden *qacA* veya *qacC* yönünden incelemişler ve plazmitler üzerinde kodlanmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Kazama et al., (1998) 63'ü klinik izolat olan toplam 78 adet *P. aureginosa* suşu ile gerçekleştirdikleri çalışmada 48 izolatı *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin varlığı açısından PCR yöntemi ile pozitif olarak saptamışlardır.

Kücken et al., (2000) klinik örneklerden elde edilen *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bakterilerinde benzalkonyum klorür ve setiltrimetilamonyum bromüre karşı direnç genlerini

araştırmışlar ve duyarlılıklarını da MİK ile belirlemişlerdir. Araştırmacılar 63 adet *P. aureginosa* izolatında izolatların %65,1’inde *qac* EΔ1 ve %23,8’inde *qac* E genin bulunduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda sadece *P. aureginosa* suşlarında benzalkonyum klorüre direnç tespit edilmiş ve bu direncin veya artmış MİK değerlerinin *qac* E veya *qac* EΔ1 genlerinin varlığıyla ilişkisi olmadığı rapor edilmiştir.

Zou et al., (2014) 2006 yılında ABD’de perakende satışta bulunan et çeşitlerinde izolasyonu sağlanan 570 *E. coli* izolatlarında QAC direncinden sorumlu oldukları bilinen genlerdeki dağılımları ve bu dağılımların QAC ve diğer antimikrobiklere geliştirilen dirençlerle ilişkilerinin araştırıldığı çalışmada 10 direnç geninin (*qac* E, *qac* ΔE1, *qac* F, *qac* G, *emr* E, *sug* E(c), *sug* E(p), *mdf* A ve *ydg* E/*ydg* F) varlıkları PCR yöntemi ile incelenmiştir. İzolatlara 6 dezenfektanın (N-alkil dimetil benzil amonyum klorür, setiltrimetilamonyum bromür, setilpiridinyum klorür, klorheksidin ve trilosan) etkilerini saptamak için agar dilüsyon yöntemi ile MİK değerleri belirlenmiştir. Çalışma sonucunda suşlarda *emr* E, *sug* E(c), *mdf* A ve *ydg* E/*ydg* F genlerin çoğunlukta, *qac* genlerinin ise daha düşük seviyelerde bulunduğu ve bunlardan da *qac* ΔE1 ve *sug* E(p) genlerinin varlıklarının yüksek MİK değerleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çoklu ilaç direncinin olduğu bilinen 31 adet *Acinetobacter baumanii* izolatında direnç genleri PCR yöntemi ile belirlenmişlerdir. İzolatların %80,6’sının *qac* EDΔ1 geninin varlığı pozitif olarak rapor edilmiştir (Liu et al., 2017).

Abuzaid et al., (2012) çalışmalarında, 2006-2008 yılları aralığında bir hastanede farklı intaniye alanlarından izolasyonla elde ettikleri 64 *K. pneumoniae* izolatında *cep* A, *qac* ΔE ve *qac* E genlerin varlığı ve beş dezenfektanın izolatlar üzerindeki MİK değerini belirlemişler. İzolatlardan 50’sinde klorheksidin, 49’unda trigen ve 53’ünde benzalkonyum klorüre karşı duyarlılıklarının azadığı, direnç genlerinden *cep* A, *qac* ΔE ve *qac* E’nin sırasıyla 56, 34 ve bir izolatta pozitif bulunduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar bu genlerin varlığı ile azalan biyosit duyarlılığı arasında yakın bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Gram negatif bakterilerde üç bölümden oluşmuş çoklu ilaçları dışa atım pompası olarak bilinen *acrAB-TolC*’de bileşenlerinin dirençlilik üzerinde etkilerini belirleyebilmek amacıyla iki adet *Enterobacter cloacae* izolatının *acrA* ve *TolC* bileşenleri delesyona uğratılmış ve antibiyotik direncinde azalma görüldüğü tepsi edilmiştir (Perez et al., 2012).

Mahzounieh et al., (2014), Tahran ve Isfahan’da 2010-2012 yılları aralığında hastanelerin yanık ünitelerinden elde edilen 83 adet *P. aureginosa* ve 5 adet *A. baumannii* izolatlarında *qacE* ve *qacΔE1* antiseptik dirençli genlerin varlıkları PCR yöntemi sonucu tespit edilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında *P. aureginosa* izolatlarında %50, *A. baumannii* izolatlarında %40 *qacE* geni, tüm izolatlarda ise %80’den fazla *qacΔE1* geni pozitifliği saptamışlardır.

Çin’de 2011-2013 yılları aralığında hastanede yatan hastaların kan, idrar, gaita, yara sürüntüleri, vücut sıvıları, balgam ve diğer örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli toplam 27 *K. pneumoniae* suşunda PCR yöntemi ile *qacA*, *qacD/E*, *qacE* ve *acrA* varlığı araştırılmıştır. Çalışmada, izolatlarda *qacD/E*, *qacA*, *acrA* ve *qacE* genleri sırasıyla %59, %41, %19, ve %15 oranında pozitif olarak saptanırken, *acrA*, *qacD/E* ve *qacA* genleri %15’inde belirlenmiştir. Bunun yanında ve hem *qacA* hem de *qacD/E* genlerinin izolatların %26’sında birlikte bulunduğu tespit edilmiştir (Guo et al., 2015).

İran’ın Tahran kentinde bir hastaneden 6 ay süreyle hastane enfeksiyonu olduğu şüphe edilen hastaların örneklerinden 102 *E. coli* suşunda *qacE* ve *qacΔE1* genleri PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Ayrıca hastanede dezenfeksiyon amacıyla kullanılan QAC sınıfında bulunan didesil di-metil amonyum klorürün suşların üzerindeki MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş ve izolatların çoğunluğunda maksimum 0,00195 ile 0,0078 mg/L düzeyinde MİK değeri belirlenmiştir. MİK değeri %96,9 olan suşlarda *qacE* geni ve %93,7 olan izolatlarda ise *qacΔE1* geni pozitif saptanmıştır. GSBL üretimi gerçekleştiren izolatların %98’i *qacE* geni ve %94 *qacΔE* genini taşıdığını belilemişlerdir (Shafaati et al., 2016).

Hastane ortamında 2014-2015 yılları aralığında izolasyonu gerçekleştirilmiş olan karbapenem dirençli 51 *A. baumannii* izolatında dezenfektan direnç genleri *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacJ* ve β -laktamaz varlığı PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuç olarak izolatların %96’sında *qacΔE*, %3,4’ünde *qacE*, %23.5’inde ve %14’ünde *qacA/B* varlığı tespit edilmiş, *qacC/D* ve *qacJ* genlerinin varlığına rastlanmadığı bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda benzalkonyum klorür ve klorheksidinin izolatlar için MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanarak her iki dezenfektan için MİK değeri 4-64 μ g/L olarak bildirilmiştir (Liu et al., 2017).

Çoklu ilaç direncine sahip *P. aureginosa* ve *A. baumannii*’nin hastanelerde patojenler arasında ilk sıralarda sayıldığı Suudi Arabistan’da hastalık şikayetleriyle

başvuran ve yatan hastalardan izole edilen 44 MDR *K. pneumoniae*, *P. aereginosa* ve *A. baumannii* izolatu PCR yöntemi ile biyositlere direnç genleri olan *qacA*, *qacE* ve *cepA* açısından taranmış ve izolatlarda *qacA* geninin bulunmadığı, izolatların hepsinde en yüksek oranla *cepA* geninin varlığı ve sadece *P. aereginosa*'da *qacA* geninin bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda benzalkonyum klorür, setrimit ve klorheksidin glukonat olmak üzere üç biyosit ile invitro ortamda duyarlılık testlerinin mikrodilüsyon yöntemiyle test edilip biyositlere karşı MİK değerlerinde 8> ile 512 g/ml arasında değişiklikler gözleendiği rapor edilmiştir (Vijayakumar et al., 2018).

Çin'in Wenzhou kentinde buluna Wenzhou Tıp Fakültesi hastanesinde daha önce klorheksidine maruz kalmamış 3 hastadan 2015 yılında izolasyonu gerçekleştirilen *K. pneumoniae* izolatu deneysel olarak klorheksidine maruz bırakılmış ve adasptayon süreci sağlanmıştır. Daha sonra bu izolatlarda dışa atım pompaları olan *qacA* ve *qacE* genlerinin tespit edilmediği adaptasyon sonucunda artış gösteren direncin ise *cepA* geni ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (Zhang et al, 2019).

Kanatlı grubu endüstrisinde QAC grubu dezenfektanların yoğun ve yüksek oranda kullanılması nedeniyle İbrahim et al. (2019) Mısır'da bulunan piliçlerden izole ettikleri *E. coli* suşlarındaki antibiyotik ve dezenkfeksiyon direnci ile ilişkili genler olan *tetA*, *qacEΔ1* ve *qacA/B* genlerinin varlıklarını PCR yöntemi ile tespit ettikleri çalışmalarında %70,6'sında *qacEΔ1*, %14,7'sinde de *qacA/B* geni olduğu rapor edilmiştir (İbrahim et al., 2019).

Çin'de bir üniversitesi hastanesinde 2016-2018 yıllarında hastalardan izole edilmiş olan karbapenem dirençli 36 *K. pneumoniae* ve 14 *E. coli* izolatında PCR yöntemi ile *qacEΔ1*, *qacA/B* ve *cepA* genlerinin varlıkları tespit edilmiştir. Sonuç olarak *K. pneumonoiae* suşlarında 15/36, *E. coli* suşlarında 8/14 oranında iodoform direnci mekanizmalarında rolü olan *qacEΔ1* geni bulunduğu bildirilmiştir (Chen et al., 2020).

İran'da yatan hastalardan izole edilen *E. coli*'de *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin bulunma sıklıkları ve disk difüzyon yöntemleri ile antimikrobiyal ajanlara karşı direnç durumlarının araştırıldığı çalışmada, suşların %4,9'unda *qacE*, %60,8'inde *qacEΔ1* ve %9,8'inde ise her iki genin de bulunduğu ve QAC direnci ile çoklu ilaç direnci arasında kabul edilebilir bir ilişkinin olduğu rapor edilmiştir (Habibollah-Pourzereshki et al., 2020).

Farklı coğrafyalarda faaliyette bulunan kliniklerde *S. aureus* suşlarıyla gerçekleştirilen çalışmalarda suşların *qacA/B* veya *qacC* genlerinin taşıdıkları rapor edilmiştir. (Akin et al.,2020; Alam et al., 2003; Damavandi et al.,2017; do Vale et al., 2019; Longtin et al., 2011; Paniagua-Contreras et al., 2014; Wang et al., 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Etik İzin: Bu tez çalışması Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 09/11/2023 tarih ve 2023/007 sayılı oturumunda 01-12 numaralı kararı ile yapıldı.

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Suşlar

Çalışmada kullanılmak üzere gerek insanlarda gerekse hayvanlarda patojen olan ve çoklu ilaç direnci görülen bakteriler seçildi. Bu amaçla Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalına teşhis amacıyla gönderilen örneklerden izole edilmiş ve %10 gliserinli sıvıbesiyeri içerisinde -80 °C'de kültür koleksiyonunda muhafaza edilen izolatlar kullanıldı. MDR olarak kaydedilmiş izolatlardan 10 adet *Staphylococcus aureus*, 22 adet *Escherichia coli*, 6 adet *Pseudomonas aeruginosa* ve 3 adet *Klebsiella pneumoniae* ve birer adet *Salmonella* Kentucky, *Salmonella* Typhymirium, *Salmonella* Infantum olmak üzere toplamda 44 adet izolat seçilerek çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Tryptic Soy Agar

Çalışmada kullanılacak olan 44 adet izolatın yeniden canlandırılması ve PCR ile test edilmek üzere DNA izolasyonu için Tryptic Soy Agar (TSA Oxoid- İngiltere) kullanıldı. Besiyeri firmanın direktifleri doğrultusunda hazırlanarak 121 °C'de 15 dakika otoklavlanıp steril olarak tek petri kaplarında dökülerek katılaştıktan sonra kullanıncaya kadar +4 °C'de saklandı.

3.1.3. Mueller Hinton Agar

Çalışmada test edilecek olan izolatların antibiyotik duyarlılıklarının Kirby_Bauer disk difüzyon tekniği ile belirlenmesinde Mueller Hinton Agar (Oxoid- İngiltere) üretici firmanın belirttiği şekilde hazırlanarak kullanıldı.

3.1.4. Mueller-Hinton Broth

Bu çalışmada araştırılan dezenfektanların Minimal İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerlerini belirlemek için Mueller-Hinton Broth (Oxoid- İngiltere) kullanıldı.

3.1.5. Test Edilen Dezenfektanlar

Çalışmada direnç genleri pozitif bulunan izolatların MİK değerlerinin belirlenmesi için dezenfektan olarak benzalkonyum klorür ve klorheksidin glukonat etken maddelerini içeren ve ticari olarak (Ataman Kimya - Türkiye) temin edilen preparatlar kullanıldı.

3.2. Moleküler Analiz Gereçleri

3.2.1. DNA İzolasyon Gereçleri

PCR amplifikasyonu Thermo Scientific-Arktik termal cycler cihazı kullanılarak yapıldı. Amplifikasyonda uygun ortamı sağlamak için kullanıma hazır multipleks PCR mastermiksi (Qiagen, Almanya) ve PCR için Tablo 1’de gösterilen primerler Sentebiolab firmasına sentezlettirilerek kullanıldı. Her bir primer ana stoğu μ l de 100 pmol nükleotid zincir içerecek şekilde sulandırıldıktan sonra PCR için her bir primerden 10 pmol oligonükleotid içeren PCR karışımları hazırlandı. Bunun için 1. Grup ve 2. Grup primer karışımları ayrı ayrı olacak şekilde, 4 çift primerlerden 20 şer mikrolitre alınarak toplamda 160 mikrolitre primer ön karışımı üzerine 40 mikrolitre su ilave edilerek 200 mikrolitre toplam hacimde mikrolitresinde 10 pmol primer içeren karışımlar oluşturuldu.

Taq DNA Polimeraz Enzimi (Thermo Scientific), 25 mM MgCl₂ (Thermo Scientific), 10X Taq PCR Solüsyonu (Thermo Scientific), 10 mM dNTP mix (Fermentas) ve PCR grade su (Ambion) kullanıldı.

Çizelge 3.1. Çalışmada araştırılan direnç genlerinin belirlenmesi için kullanılan primerler

Gen	Primer Çiftleri	Amplikon büyüklüğü (bp) ve referans
<i>qacA/B</i>	5'-GCTGCATTTATGACAATGTTTG-3' 5'-AATCCCACCTACTAAAGCAG-3'	629 bp (Guo et al., 2015)
<i>qacC/D</i>	5'-GGCTTTTCAAAATTTATACCATCCT-3' 5'-ATGCGATGTTCCGAAAATGT-3'	249 bp (Liu et al., 2017)
<i>qacΔE</i>	5'-TAGCGAGGGCTTTACTAAGC-3' 5'-ATTCGAAATGCCGAACACCG-3'	335 bp (Mahzounieh et al., 2014)
<i>qacE</i>	5'-GCCCTACACAAATTGGGAGA-3 5'-TTAGTGGGCACTTGCTTTGG-3'	350 bp (Guo et al., 2015)
<i>qacG</i>	5'-CAACAGAAATAATCGGAACT-3' 5'-TACATTTAAGAGCACTACA-3'	275 bp (Prag et al., 2014)
<i>qacH</i>	5'-ATAGTCAGTGAAGTAATAG-3' 5'-AGTGTGATGATCCGAATGT-3'	295 bp (Prag et al., 2014)
<i>qacJ</i>	5'-CTTATATTTAGTAATAGCG-3' 5'-GATCCAAAAACGTTAAGA-3'	306 bp (Prag et al., 2014)
<i>acrA</i>	5'-CCTCAAGTTAGCGGGATTAT-3' 5'-ACCGTCCTGCGGGAACCTAA-3'	567 bp (Guo et al., 2015)

3.2.2. Elektroforez Gereçleri

Elektroforez jel düzeneği ve elektroforez tankı amplifiye PCR ürünlerinin yürütülmesi için (Thermo Scientific- EC300XL) kullanıldı. Elektroforez jel düzeneğinde uygun ortam şartlarını sağlamak için 10X TAE (Tris Asetat EDTA) solüsyonu (Fermentas), distile su ile 1X oranında sulandırılması gerçekleştirildi.. Agaroz jel (Biomax), %1,5 oranında olacak şekilde hazırlanarak jel döküm kalıbına dökülerek katılaşma aşamasında bakteri DNA kalıplarının yapıştırıldığı dişli tarağı yerleştirilerek 55 °C'ye kadar soğutulmuş agaroz döküldü ve katılaşmaya bırakıldı. Oluşan bantların görüntülenmesi için agaroz içine 3 µl Ethidyum Bromid (Sigma) ilave edildi. PCR ürünleri jel görüntüleme sisteminde okutularak (Major Science-USA) değerlendirildi.

3.3. Yöntem

3.3.1. Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Antimikrobiyal duyarlılık testi, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kriterlerine (CLSI, 2024) uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar,

ölçülen üreme önlenim alanlarının çapalarına göre CLSI ve/veya ticari kitte belirtilen kriterler doğrultusunda dirençli, orta derecede duyarlı ve duyarlı olarak değerlendirildi. Dezenfektan direnç genlerinin araştırılacağı bakteri izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için penisilin (P, 10 UI), İmipenem (IMP, 10 µg), Marbofloksasin (MAR, 5 µg), Ampisilin (AM, 10 µg), Oksitetrasiklin (T, 30 µg), Eritromisin (E, 15 µg), Spiramisin (SP, 100 µg), Enrofloksasin (ENR, 5 µg), Gentamisin (CN, 10 µg), Tylosin (TY, 15 µg), Amoksisilin/Klavulonik asit (AMC, 20/10, 30 µg), Seftriakson (CRO, 30 µg), Streptomisin (S, 10 µg), Trimethoprim/Sülfametaksazol (SXT, 1.25/23,75, 25 µg) içeren ticari (Oxoid, İngiltere) antibiyotik emdirilmiş kağıt diskler kullanıldı.

3.3.2. Dezenfektan Direnç Genlerinin Moleküler Olarak Belirlenmesi

3.3.2.1. DNA İzolasyonu

Derin dondurucuda saklanan izolatları canlandırmak için Tryptic Soy Agar (TSA) besiyerine ekim yapıldı ve ekim yapılan petriler 24 saat 37°C inkübe edildiler. Besiyerinde üreyen koloniler Gram boyama ile boyanarak saflık yönünden kontrol edildi. Daha sonra DNA ekstraksiyonu için 1,5 ml'lik ependorf 250 µl distile su içinde bir öze dolusu kültür süspansiyonu edildi. Hücrelerin parçalanması ve DNA'nın açığa çıkması için, örnekler 10 dakika kaynatıldı ve ardından 14.000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Supernatant, bakteri DNA kaynağı olarak kullanıldı.

Çalışmada kullanılan bakterilerden DNA izolasyon kaynatma yöntemi ile elde edilmiştir. Besiyerlerine pasajlanan bakteri kültürlerinin saf kolonilerinden küçük miktarda alınarak 1 ml steril suyla doldurulmuş olan ependorf tüplere tek tek tüm bakteriler sterilizasyon şartları dikkate alınarak aktarıldı. Hazırlanan tüpler 95-100 °C kaynamış olan suya dizilerek 10 dakika boyunca kaynatıldı. Yüksek sıcaklık sayesinde parçalanmış hücre zarları DNA'ların dışarı çıkmasına neden olur. Elde edilmiş DNA'lar bulunan tüpler santrifüj edilerek -20 °C'de saklandı.

3.3.2.2. Dezenfektan Direnç Genlerinin PCR ile Belirlenmesi

Çalışmada dezenfektan direnci ile ilgili olan 8 farklı gen bölgesi araştırıldı. Bu amaçla bp büyüklüklerine göre iki farklı grup oluşturuldu. Birinci grupta qacG (275 bp), qacJ (306 bp), qacE (350 bp), acrA (567 bp) genleri, ikinci grupta ise qacC/D (249 bp), qacH (295 bp), qacΔE (335 bp) ve qacA/B (629 bp) genleri multipleks PCR yapılarak araştırıldı. Çalışmada araştırılan gen bölgelerinin saptanması için PCR reaksiyonu karışımı her bir tüp için toplam 25 µl olarak

ayarlandı. Bu karışım 12,5 mikrolitre Master mix, 2,5 mikrolitre primer miksinden ilave edildikten sonra karışıma 9 mikrolitre su ve son olarak templeyt DNA dan 1 mikrolitre ilave edilerek toplam hacim oluşturuldu. Bu karışım Taq DNA polimeraz enziminden 0,25 µl, 25 mM MgCl₂'den 3 µl, 10X Taq PCR solüsyonundan 2,5 µl, 10 mM dNTP mix'ten 0,75 µl, 100 pmol olarak sulandırılan ve primerlerden ise 1 µl (10 pmol) revers ve forward ayrı ayrı olmak üzere kullanıldı. PCR suyundan 15,5 µl ve en son DNA templeytlardan 2 µl ilave edilerek son hacim 25 µl olacak şekilde PCR karışımları hazırlandı.

PCR reaksiyonu amplifikasyon için termal döngü cihazında 94°C'de 7 dakika başlangıç denatürasyonu, 94°C'de 30 s denatürasyon, 53°C'de 30 s primer bağlanması, 72°C'de 60 s uzama aşaması, toplam 35 döngü ve son uzama aşaması 72°C'de 5 dk olarak yapıldı.

3.3.2.3. PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi

Elde edilen PCR ürünlerini görüntülemek amacıyla 10 µl DNA, 2 µl yükleme solüsyonu ile boyandı ve 5 µg/ml etidyum bromid içeren %1,5 agaroz jele yüklendi ve 90 V akımda 60 dakika boyunca elektroforez ile yürütüldükten sonra sonuçlar jel görüntüleme sisteminde değerlendirildi. Marker olarak 3000 bp DNA Ladder (Genaid, İngiltere) kullanıldı.

3.3.2.4. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Dezenfektan Direncinin Belirlenmesi

Mikrodilüsyon yöntemi ile incelenen dezenfektanların MİK değerleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2024) tarafından bildirilen yöntemle göre yapıldı. Testler U tabanlı 96 gözlü ve kapaklı steril mikropleytler (Thermo Fisher-USA) kullanılarak gerçekleştirildi. MİK değerleri belirlenecek olan dezenfektanların konsantrasyon aralığı 0,125–1024 mg/L olacak şekilde 10 gözde Mueller-Hinton broth ile 2 katlı olarak sulandırıldı. Bakteriyel süspansiyonun hazırlanması için öncelikle TSA'ya yapılan ve bir gece inkübe edilen kültürlerden 3-5 tek koloni ile 3 ml %0.9 FTS içinde McFarland 0.5 standart bulanıklığına eşdeğer olacak şekilde süspanse edildi. Daha sonra hazırlanan bu süspansiyonlar test için Muller-Hinton broth ile 1/100 oranında sulandırılarak her göze 50 µl (inokulumun son yoğunluğu 10⁵ CFU/ml) eklendi. Mikropleytte 11 nolu göz negatif kontrol ve 12 nolu göz ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol gözüne sadece Mueller-Hinton broth, pozitif kontrol gözüne ise Mueller-Hinton broth ve inokulum eklendi. Daha sonra mikropleytin üzeri steril kapağı ile kapatılarak 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda gözle görülür bir üremenin görülmediği dezenfektan

yoğunluğu MİK değeri olarak kaydedildi. Yapılan bu test üç kez tekrar edildi.

4. BULGULAR

4.1. Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

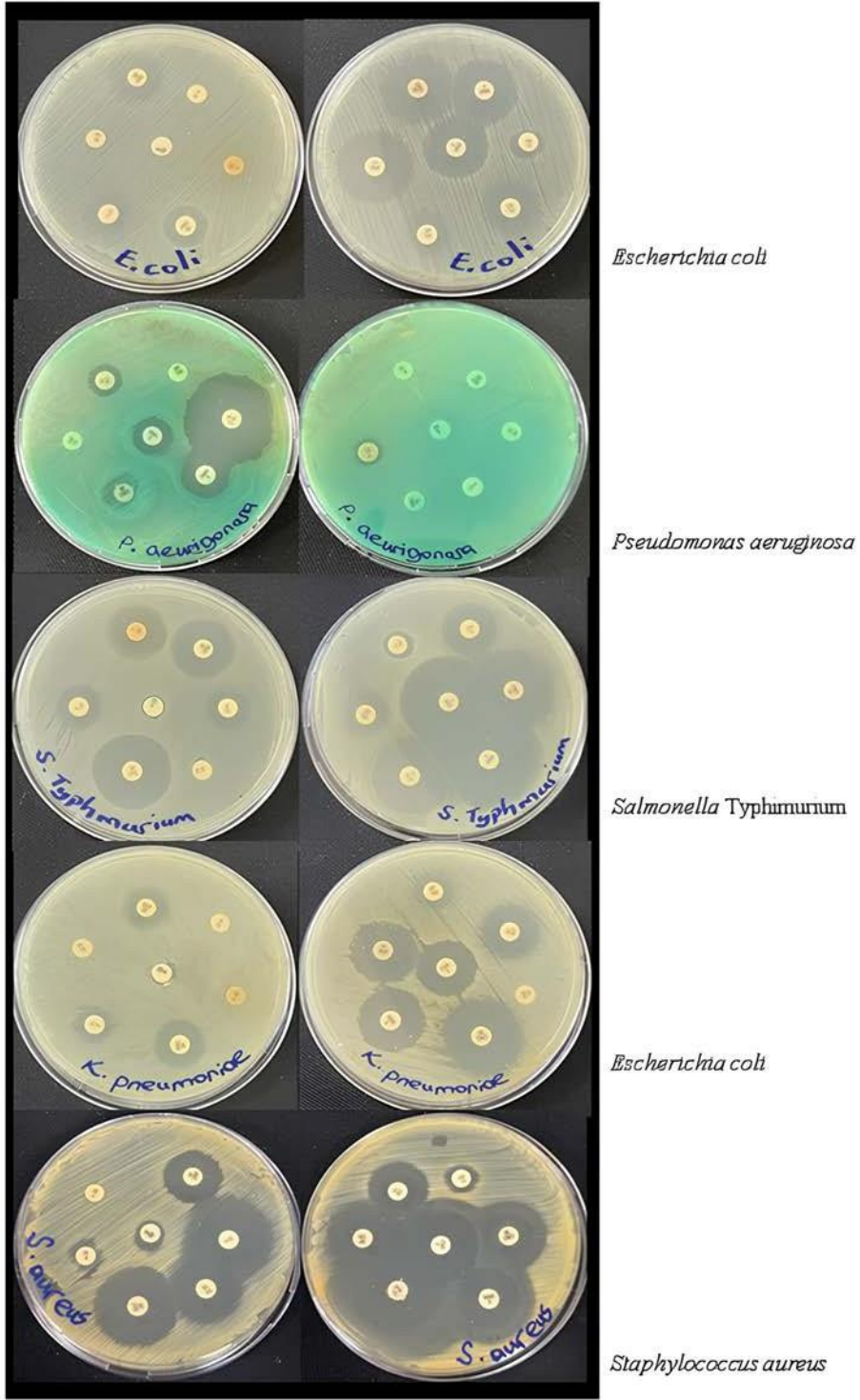
Çalışmada test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre %0-100 arasında dirençlilik belirlendi (Çizelge 4.1). Antibiyotik duyarlılıkları araştırılan 22 *E. coli* ikisi 5, üçü 6, dördü 7, biri 8, biri 9, sekizi 10, ikisi 11 ve biri 13 farklı antibiyotiğe dirençli bulundu. Toplam 6 adet *P. aeruginosa* izolatının biri 3, ikisi 4, ikisi 7 ve biri 8 antibiyotiğe, 3 adet *K. pneumoniae* izolatından iki 7, biri 12 antibiyotiğe dirençli olarak değerlendirildi. *S. Kentucky* 5, *S. Typhimurium* ve *S. Infantis* ise 7'şer antibiyotiğe direnç gösterdi. Test edilen *S. aureus* izolatlarından biri 5, biri 6, altısı 7 ve ikisi ise 12 antibiyotiğe dirençli bulundu (Çizelge 4.2). Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile yapılan antibiyogram duyarlılık test sonuçları için bazı örnekler Şekil 4.1'de gösterildi.

Çizelge 4.1. Çalışmada test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre belirlenen dirençlilik oranları

Test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre belirlenen dirençlilik oranları (%)														
	PEN	İMP	MAR	AM	T	E	SP	ENR	CN	TY	AMC	CRO	S	SXT
Ec	90,9	0	50	90,9	100	68,1	100	54,5	22,7	95,5	9	13,6	95,4	63,6
Pa	66,6	0	100	50	50	66,6	83,3	16,6	0	100	33,3	0	33,3	16,6
Kp	100	0	33,3	100	100	100	100	33,3	0	100	33,3	0	100	33,3
S	66,6	0	100	33,3	66,6	100	100	0	33,3	100	0	0	100	33,3
Sa	100	10	20	100	90	20	90	20	20	10	100	100	80	0

Ec: *Escherichia coli*; Pa: *Pseudomonas aeruginosa*; Kp: *Klebsiella pneumoniae*; S: *Salmonella Kentucky*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella Infantis*; Sa: *Staphylococcus aureus*
 PEN: Penisilin, IMP: İmipenem, MAR: Marbofloksasin, AM: Ampisilin, T: Oksitetrasiklin, E: Eritromisin, SP: Spiramisin,
 ENR: Enrofloksasin, CN: Gentamisin, TY: Tylosin, AMC: Amoksisilin/Klavulonik asit, CRO: Seftriakson, S: Streptomisin,
 SXT: Trimethoprim/Sülfametaksazol, R(n): Dirençli olan antibiyotik sayısı

Test edilen bakterilerde belirlenen direnç oranları Şekil 4.2'de, antibiyotiklere dirençli olan bakteri türleri de Şekil 4.3'te gösterildi.



Şekil 4.1. Kirby-Bauer Disk Diffüzyon Tekniği ile yapılan antibiyotik duyarlılık testlerine bazı örnekler

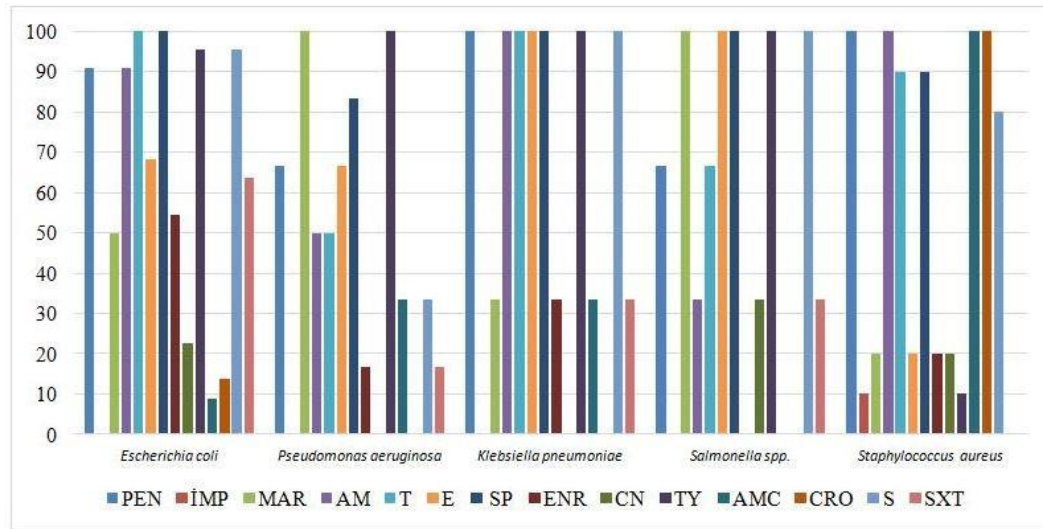
Çizelge 4.2. Çalışmada kullanılan izolatların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik durumları

İzolat	PEN	IMP	MAR	AM	T	E	SP	ENR	CN	TY	AMC	CRO	S	SXT	R(n)
Ec 1															11
Ec 2															7
Ec 3															6
Ec 4															10
Ec 5															7
Ec 6															11
Ec 7															13
Ec 8															10
Ec 9															10
Ec 10															9
Ec 11															10
Ec 12															6
Ec 13															10
Ec 14															10
Ec 15															8
Ec 16															10
Ec 17															6
Ec 18															7
Ec 19															10
Ec 20															7
Ec 21															5
Ec 22															5
Pa 1															8
Pa 2															3
Pa 3															7
Pa 4															4
Pa 5															4
Pa 6															7
Kp1															7
Kp2															12
Kp3															7
SK															5
ST															7
SI															7
Sa 1															7
Sa 2															7
Sa 3															12
Sa 4															7
Sa 5															6
Sa 6															12
Sa 7															7
Sa 8															5
Sa 9															7
Sa 10															7

■ Dirençli
■ Orta Duyarlı
■ Duyarlı

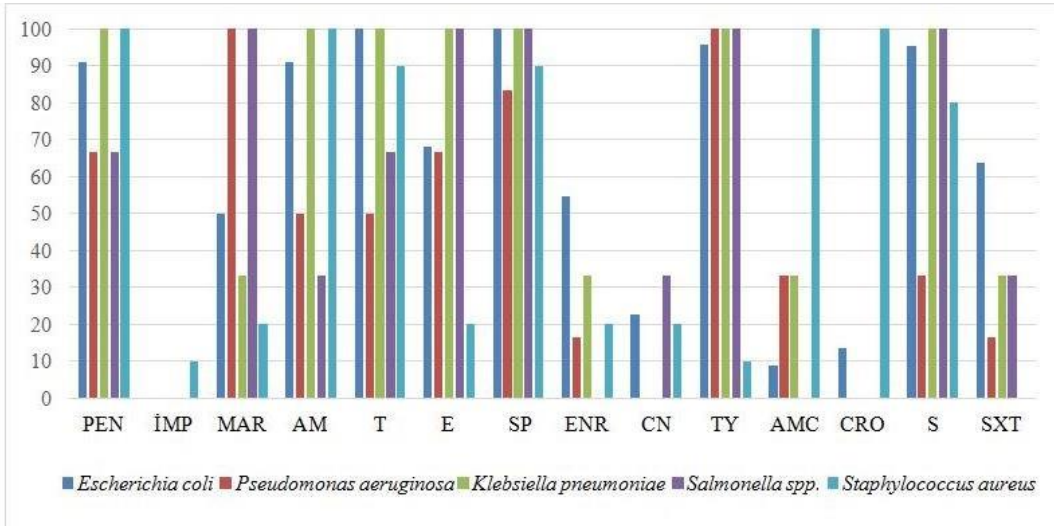
Ec: *Escherichia coli*; Pa: *Pseudomonas aeruginosa*; K: *Klebsiella pneumoniae*; SK: *Salmonella Kentucky*; ST: *Salmonella Typhimurium*; SI: *Salmonella Infantis*; Sa: *Staphylococcus aureus*

PEN: Penisilin, IMP: İmipenem, MAR: Marbofloksasin, AM: Ampisilin, T: Oksitetrasiklin, E: Eritromisin, SP: Spiramisin, ENR: Enrofloksasin, CN: Gentamisin, TY: Tylosin, AMC: Amoksisilin/Klavulonik asit, CRO: Seftriakson, S: Streptomisin, SXT: Trimethoprim/Sülfametaksazol, R(n): Dirençli olan antibiyotik sayısı



Şekil 4.2. Test edilen bakterilerde saptanan antibiyotik direnç oranları (%).

PEN: Penisilin, İMP: İmipenem, MAR: Marbofloksasin, AM: Ampisilin, T: Oksitetrasiklin, E: Eritromisin, SP: Spiramisin, ENR: Enrofloksasin, CN: Gentamisin, TY: Tylosin, AMC: Amoksisilin/Klavulonik asit, CRO: Seftriakson, S: Streptomisin, SXT: Trimethoprim/Sülfametaksazol



Şekil 4.3. Test edilen antibiyotiklere karşı saptanan direnç oranları (%)

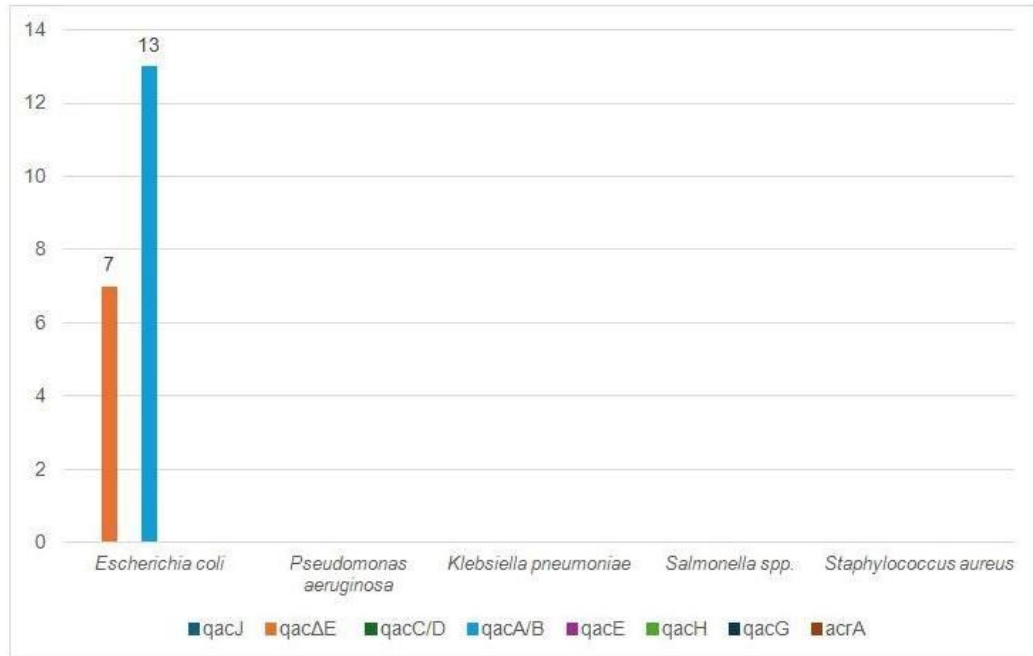
EN: Penisilin, İMP: İmipenem, MAR: Marbofloksasin, AM: Ampisilin, T: Oksitetrasiklin, E: Eritromisin, SP: Spiramisin, ENR: Enrofloksasin, CN: Gentamisin, TY: Tylosin, AMC: Amoksisilin/Klavulonik asit, CRO: Seftriakson, S: Streptomisin, SXT: Trimethoprim/Sülfametaksazol

4.2. Dezenfektan Direnç Genleri İçin PCR Sonuçları

Yapılan iki farklı multipleks PCR sonucunda birinci grupta yer alan **qacG** (275 bp), **qacJ** (306 bp), **qacE** (350 bp), **acrA** (567 bp) genlerinin hiç birisi pozitif olarak saptanamazken, ikinci grupta yer alan **qacC/D** (249 bp) ve **qacH** (295 bp) genleri de çalışılan izolatların tamamında negatif olarak değerlendirildi. . Sadece *E. coli* suşlarında **qacΔE** (335 bp) geni 7 izolatta pozitif olarak saptanırken **qacA/B** (629 bp) geni ise 13 izolatta pozitif olarak değerlendirildi. **qacΔE** (335 bp) geni pozitif bulunan 7 örneğin tamamı **qacA/B** (629 bp) geni ile birlikte görüldü. Geriye kalan 6 örnekte ise **qacA/B** (629 bp) geni tek olarak belirlendi.



Şekil 4.4. *qacΔE1* (335 bp) ve *qacA/B* (629 bp) geni PCR amplikonlarının agar jel (%1.5) elektroforez görüntüsü. L 1-13: pozitif örnekler; M: 100 bp DNA ladder



Şekil 4.5. Araştırılan dezenfektan direnç genlerinin test edilen bakterilerde bulunma sayıları

4.3. Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenen MİK Değerleri

Moleküler olarak yapılan testlerde dezenfektan direnç geni taşıyan izolatlar için bu genlere bağlı direnç görülebilecek dezenfektanların MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Elde edilen sonuçlar benzalkonyum klorür için Çizelge 4.3'te, klorheksidin glukonat için Çizelge 4.4'te gösterildi.

BK (MG/L)	EC 1	EC 3	EC 4	EC 5	EC 6	EC 7	EC 11	EC 12	EC 13	EC 14	EC 17	EC 18	SA9A
256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
32	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

BK: benzalkonyum klorür; PK: Pozitif Kontrol; NK: Negatif Kontrol; EC: *Escherichia coli*; SA: *Staphylococcus aureus*
 qacA/B pozitif izolat;  qacA/B pozitif qacΔE pozitif izolat

Şekil 4.6. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların benzalkonyum klorür için MİK değerleri

KHG (MG/L)	EC 1	EC 3	EC 4	EC 5	EC 6	EC 7	EC 11	EC 12	EC 13	EC 14	EC 17	EC 18	9A
256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
8	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
4	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

BK: benzalkonyum klorür; PK: Pozitif Kontrol; NK: Negatif Kontrol; EC: *Escherichia coli*; SA: *Staphylococcus aureus*
 qacA/B pozitif izolat;  qacA/B pozitif qacΔE pozitif izolat

Şekil 4.7. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların klorheksidin glukonat için MİK değerleri

5. TARTIŞMA

Mikroorganizmalar da diğer canlılar gibi yaşamsal faaliyetlerinden dolayı uygun beslenme ortamlarında çoğalarak varlıklarını sürdürmektedirler. Mikrobiyolojinin önemli ilgi alanı olan patojen mikroorganizmalara karşı korunma ve tedavi amacıyla dezenfektanlar ve antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Patojen mikroorganizmalar gıda güvenliği, günümüzde sayıları giderek artan ev hayvanları, zoonotik hastalıkları gibi nedenlerle gerek insan sağlığı gerekse hayvan sağlığı açısından önem taşır. Diğer taraftan çevresel ortamlarda bulunan bakterilere de bu direncin aktırılabilmesi direncin yaygınlaşması açısından tek sağlık kapsamında önemli yer tutar (Şenel & Başoğlu, 2002).

Antibiyotik duyarlılık testleri belirlenmiş mikroorganizmanın hangi antibiyotiğe karşı dirençli/duyarlı olduğunu tespit etmek amacıyla in vitro ortamlarda gerçekleştirilen laboratuvar testleridir. Bu testler ile direnç/duyarlılık durumları belirlenen antibiyotikler patojenlerin kontrolü ve hastalığın tedavisinde zaman ve ekonomik anlamda önemli bir katkı sunmaktadır (Lee & Komarmy, 1976).

Bozkır et al., (2020), idrar yolu enfeksiyonlarından izolasyonu gerçekleştirilmiş ve identifiye edilmiş 135 adet *Escherichia coli* suşunun 20 farklı antibiyotiğe duyarlılık GSBL üretimleri açısından değerlendirmişlerdir. Direnç oranlarını AMC %28.9, IPM %1.48, AM %50.4, CN %20.7 olarak bildirmişlerdir. Alanlı et al., (2021), *E. coli*'nin antibiyotiklere gösterdiği direnç oranları, en azdan en çok olana doğru sırasıyla; amikasin (%0,4), tigesiklin (%2), imipenem (%2), meropenem (%2), sefiksim (%32), seftriakson (%29) ve trimetoprim-sülfametaksazol (%28) olarak saptadıklarını bildirmişlerdir. Arslan (2005), Türkiye'de yapılan bir çalışmada ÜSE'de *E. coli*'nin trimetoprim-sülfametaksazol direnci %36 olarak değerlendirildiğini bildirmiştir. Stapleton et al. (2005-2014), Nitrofurantoin ve gentamisin hariç, test edilen tüm antimikrobiyaller için duyarlılıksızlık arttığını rapor ettiler. Amoksisilin/klavulanik asit duyarsızlığı 2014 yılına kadar hastanede %48'e ve toplumda %32,6'ya ulaştığını bildirdiler. Piperasilin-tazobaktam duyarsızlığı hastanede %6,8'den %23,8'e ve toplumda <1'den %12,5'e yükseldi, ESBL üreten izolatlar için benzer artışlar oldu. Siprofloksasin duyarsızlığı 2012 yılında hastanede %25,5'e ve 2014 yılında toplumda %11,44'e ulaştığını bildirmişlerdir. Çolakoğlu et al. (2014), *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık profili ise amikasin için %98.3 (57/58), gentamisin için %96.6 (56/58), piperasilin/tazobaktam için %94.8 (55/58), sefaperazon/sulbaktam için %87.9 (51/58), imipenem için %93.1 (54/58), meropenem için %93.1 (54/58), siprofloksasin için %91.4 (53/58), levofloksasin için

%91.4 (53/58), sefepim için %96.6 (56/58) ve seftazidim için %98.3 (57/58) olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Altunay et al. (2019), bu izolatlarda; kolistine % 2, amikasin % 8, gentamisin % 20, seftazidim % 19, sefepime % 24, siprofloksasin % 26, imipenem % 27, meropenem % 24 ve piperasilin-tazobaktam % 19 oranında direnç saptanmıştır. Tüm örnekler göz önünde bulundurulduğunda (470), kolistin (% 2) en duyarlı antimikrobiyal olarak saptandığını raporlamışlardır. İzolatlarda direnç oranları amikasin %43, gentamisin %38, seftazidim %42, sefepime %40, sefoperazon-sulbaktam %44, siprofloksasin %47, levofloksasin %47, piperasiline %72, piperasilin-tazobaktam %71, imipenem %37, meropenem %37, doripenem %41, kolistine %7 ve netilmisine %28 olarak belirlendi. Kolistin *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptamışlardır. Akduman et al. (2013), İzole edilen suşlarda amikasin, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim ve imipenem direnci sırasıyla %9.8, %17.2, %19.7, %23.8, %23, %13.9, %23.8, %24.6 ve %23.8 olarak bulunmuşlardır. Gültepe et al. (2014), izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları; amikasin % 26, gentamisin % 25, seftazidim % 30, sefepime % 33, siprofloksasin % 31, levofloksasin % 32, imipenem % 33, meropenem % 29, piperasiline % 51 ve piperasilin-tazobaktam % 51 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir.

Cesur et al. (2002)'nin çalışmasında meropenem % 49.3 imipenem % 38.3, Çiftçi et al. (2005)'nin çalışmasında meropenem % 14 imipenem % 15, Tunçoğlu et al. (2009)'nin çalışmasında meropenem % 9.5 imipenem % 7.8, Özyürett al. (2010)'nin çalışmalarında meropenem % 14.3 ve imipenem % 18.9. Gültepe et al. (2014) çalışmalarında ise meropenem % 29 imipenem ise % 33 direnç tespit edilmiştir. Karagöz et al. (2013), *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin direnç oranları belirlenmiş olup en etkili antibiyotik kolistin olarak tespit edilmiş, direnç saptanmadığını rapor etmişlerdir. Kolistinden sonra en etkili antibiyotik amikasin olup direnç oranı %9,9 olarak tespit edilip bildirmişlerdir.

Kuzucu et al. (2011), çalışmalarında; GSBL pozitif olan *K. pneumoniae* izolatları imipenem ve meropenem %5 oranında dirençli bulunmuşlardır. Eser et al. (2014) çalışmalarında; GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının imipenem ve meropenem olan direnç sıklığını sırasıyla %5.7 ve %1.9 oranında saptamışlardır. Çiçek et al. (2012) çalışmalarında, izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında

imipenem ve meropenem direncine rastlamamışlardır. Görgeç et al. (2011), GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem direncine rastlamamışlardır. Bu çalışmada ise imipenem ve meropenem direnci, GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* izolatlarında %1.9 oranında bulunmasına rağmen, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem direnci %23.5 ve meropenem direnci %24.7 oranında saptanmıştır. Uzun et al., (2012) çalışmalarında, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direncini %92, trimetoprim-sulfametoksazol direncini %77 olarak saptamışlardır. Görgeç et al. (2011) yaptıkları çalışmada, GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında levofloksasin direncini %65 olarak saptamışlardır. GSBL pozitif *Klebsiella* izolatlarında siprofloksasin direncini sırasıyla, Uyanık et al. (2010) %7, Kuzucu et al. (2011) %46 ve Terzi et al. (2013) ise %45 oranlarında saptamışlardır. Karaayak et al. (2012), trimetoprim-sulfametoksazol için ise ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda *K. pneumoniae* izolatlarında %65-80 oranlarında direnç bildirilmişlerdir.

Gündem et al. (2013), çalışma süresince idrar kültürlerinden 308 *E. coli* ve 54 *Klebsiella* spp. suşu izole edilmiştir. *E. coli* suşlarının 64'ünde (%20,8), *Klebsiella* spp. suşlarının 21'inde (%38,9) GSBL üretimi saptanmışlardır.

Kahraman et al. (2017), *K. pneumoniae* izolatları sıklıkla 415'i (%48), 91'i (%10) kan, 76'sı (%9) yara, 52'si (%6) trakeal aspirat, 19'u (%2) balgam ve 218'i (%25) diğer klinik örneklerden uzakta bulmuşlardır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi bütün izolatlarda %55 oranında görülmüştür. GSBL tarafından üretilen izolatların neden olduğu enfeksiyonların kontrolünde tek beta laktam antibiyotik olan karbapenem grubunda %37 oranında direnç sonucuna ulaşmışlardır. GSBL pozitif suşların direnç değerleri; AN, AMC, CRO, CIP, CAZ, FEP, GM, IPM, MEM, SXT, TZP antibiyotikleri için sırasıyla %8, %34, %24, %51, %28, %1, %8, %5, %7, %6, %3 olarak değerlendirip bildirmişlerdir. Temiz et al. (2015), çalışmalarında GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direnci %51, levofloksasin direnci %40 ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci %74 oranında saptamışlardır.

Kahraman (2017), GSBL pozitif suşların direnç değerleri; AN, AMC, CRO, CIP, CAZ, FEP, GM, IPM, MEM, SXT, TZP antibiyotikleri için sırasıyla %8, %34, %24, %51, %28, %1, %8, %5, %7, %6, %3 oranlarında raporlamıştır.

Miller et al., (2010) *Salmonella* enfeksiyonları diğer bazı enfeksiyonlara nazaran ülkelerin gelişmişliği, sanayileşmenin gelişmişliğiyle ilgisi olmadan, sağlık

ve hijyen kurallarının uygun standartlarda karşılanmasına rağmen zoonotik ve kanatlılardan kaynaklı gıda tüketiminden kaynaklanmaktadır.

Daş ve Atmaca, (2015) Tek sağlık sahası olarak değerlendirdiğimiz veteriner hekimlik ve tıp hekimliğinin sağlık hizmetlerinde tanı, tedavi ve koruyuculuk hizmetleri aşamalarında hastalıkların tedavisi basamaklarında mikroorganizmanın geliştirmiş olduğu antibiyotiklere direnç mekanizması büyük sorun oluşturduğunu raporlamıştır. Bu direnç mekanizmalarının ardından hastalarda tedavi süresinin uzun sürmesine neden olduğu gibi ekonomik yönünden maliyet artışlarına neden olmakta ve ölümcül vakaların sayılarında artış yaşandığını bildirmişlerdir. Antibiyotiklerde direnç mekanizmalarının gelişmesinin birden çok sebebi bulunmakla beraber tek sağlık sahalarında tedavi amacıyla kullanılan antibiyotikleri gerekli tedavi amaçlı kullanım süresinden önce terk edilmesi, hastalığın gerekli mikrobiyolojik analizler sonucunda kesin testlerle kullanılmasın gereken antibiyotiğin belirlenmeden geniş spektrumlu ve özellikle rezerv antibiyotiklerin verilmesi antibiyotik direnç mekanizmalarının özet nedenleri arasında sayılmaktadır. Bu gelişen durumların sonuçlarında Salmonella'ların çoklu antibiyotik direnci, azalan kinolon direnci ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığındaki artışlar Salmonella enfeksiyonlarını halk sağlığı açısından küresel ekseninde tehdit boyutuna ulaştığını raporlayıp bildirmişlerdir

Yener et al. (2012). Çoklu antibiyotik direnç profilleri geliştirmiş olan, *S. Typhimurium* DT104 tipinde görülen ampicilin, klaramfenikol, streptomisin, sulfonamid ve tetrasiklinlere karşı geliştirilmiş direnç en bilinenleridir. Gentamisin, trimetoprim ve florokinolonlara karşı da direnç geliştirildiği son yıllarda rapor edilerek bildirilmiştir. Kloramfenikol, kanamisin, streptomisin, sülfonamid ve tetrasiklinlere karşı oluşan direnç, kinolon ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı da artarak devam ettiği bildirilmiştir.

Threlfall, (2000). Son yıllarda siprofloksasine karşı gelişmiş direnç halk sağlığını ciddi şekilde tehdit eder bir unsur haline gelmiştir. İnsanlarda hastalık kaynağı *S. Typhimurium* DT104 fajı tipi, *S. Virchow* ve *S. Hadar*'ın siprofloksasin dirençli suşlarının konakları kanatlı ve sığırlardır. İngiltere ve Galler ülkelerinde 1994-1997 yılları arasında izolatu gerçekleştirilmiş ve ekstraintestina enfeksiyona sebep olan *S. Typhimurium* DT104, *S. Virchow* ve *S. Hadar* serotiplerinin siprofloksasine artan direnci ile besi hayvanlarında yaygın florokinolon(enrofloksasin) kullanımları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu tespit ederek bildirmişlerdir (Threlfall et al.,1999).

EFSA ve ECDC, (2016), Avrupa ülkelerindeki bazı *Salmonella* serovarlarında artış gösteren çoklu ilaç direncine dikkat çekilmiştir. Yayınlanan özet raporunda, 2014 yılında insanlardan izole ettikleri *Salmonella* izolatlarında (n=10352), tetrasiklin (%30,3), sülfonamidler (%28,6) ve ampisilin (%28,2)'e karşı yüksek düzeyde direnç olduğu rapor edilerek bildirilmiştir. Bazı ülkelerde oldukça yüksek düzeyde bulunmakla beraber Avrupa genelinde çoklu ilaç direnci (%26) yüksek düzeylerde bildirilmiştir. İncelenen serovarlardan *S. Kentucky* (%74,6), monofazik *S. Typhimurium* 1,4,[5],12:i- (%69,4) ve *S. Infantis* (%61,9) yüksek düzeyde çoklu ilaç direncine sahip oldukları saptanmıştır.

Kanatlı hayvan ve insanlarda *Salmonelloze* sebep olan *S. Infantis* aynı zamanda çoklu antibiyotik direnç profiline sahip olduğu için de önemlidir. Avrupa'da buna ek olarak *S. Kentucky*, monofazik *S. Typhimurium* sayılmaktadır (EFSA & ECDC, 2016; Nogrady et al., 2007; Yavari, 2012).

EFSA ve ECDC (2016), Avrupa Birliği üye ülkelerdeki insan, hayvan ve gıdalardan izole edilen zoonotik bakterilerin antimikrobiyal dirençliliği üzerine bir özet raporu yayınlamıştır. Bu özet raporda üye ülkelerin 2014 yılına ait insan, hayvan ve gıda kökenli *Salmonella* izolatlarına ait güncel antibiyotik direnç verilerine yer verilmiştir. EFSA üyesi ülkeler ve Norveç tarafından 2014 yılında insan kökenli 247 serovar ve serogruptan oluşan toplam 14412 *Salmonella* izolatına ait antibiyotik direnç verileri rapor edilmiştir (EFSA & ECDC, 2016). İnsanlarda rapor edilen toplam 1846 vaka ile en yaygın dördüncü *Salmonella* serovarı olan *S. Infantis*'lerde en yüksek antibiyotik direnç düzeyi tetrasiklin (%48,3), nalidiksik asit (%44) ve sülfonamidlerde (%42) gözlemlenmiştir. Bu yüksek dirençlilik düzeyleri üye ülkeler arasında belirgin farklılıklar da gösterebilmektedir. Klinik tedavide önemi olan siprofloksasin ve sefotaksime olan dirençlilik sırasıyla % 16,4 ve %5,4 olarak diğer tüm *Salmonella* spp.'lere göre daha yüksek düzeyde rapor edilmiştir. *S. Infantis*'lerin siprofloksasin direnç düzeyi en yüksek Slovenya (%81,3) ve Avusturya (%75)'da bildirilmiş olup; seftazidim direnç düzeyi en yüksek İtalya (%64,7)'da gözlenmiştir. Avrupa genelinde insan kökenli *S. Infantis* izolatlarında çoklu ilaç direnci %61,9 olarak bildirilmiş olup hem siprofloksasin hem de sefotaksime direnç ise %2 olarak rapor edilmiştir. Antibiyotik direnç profilini en yüksek düzeyde rapor eden ülke % 11,8 ile İtalya olmuştur. İnsan orijinli 50 adet *S. Infantis* suşunun; 17(%2)'si kanamisine, 43(% 86)'sı nalidiksik aside, 42(%84)'si streptomisine, 41(%82)'i tetrasikline, 35(%70)'i trimetoprim/sülfametaksazole ve 41(%82)'i sülfonamide karşı dirençli bulundu. Suşların 1(%2)'i kloramfenikol'e ve 23(%56)'ü

siprofloksasine orta düzeyde dirençli olarak saptanırken, ampisilin, gentamisin, sefotaksim ve seftazidim'e karşı direnç saptanmadığını belirtmişlerdir.

Tavuk orijinli 100 adet *S. Infantis* suşun 11(%11)'i kloramfenikol'e, 49(%49)'u kanamisin'e, 87(%87)'si trimetoprim/sülfametaksazol'e, 98(%98)'i sülfonamide, 99(%99)'u nalidiksik asit, streptomisin ve tetrasikline karşı dirençli bulundu. Suşların 1(%1)'i ampsiline karşı orta düzeyde dirençli saptanırken, 10(%10)'u dirençli bulundu. Suşların 93(%93)'ü ise siprofloksasin'e karşı orta düzeyde dirençli olarak bulundu. Sefotaksim, gentamisin ve seftazidim'e karşı direnç saptanmadığını belirtmişlerdir (Akgeyik, 2018).

Kahraman et al. (2024), Pandemi öncesi dönemde gönderilen ve üremesi olan örneklerin %3'ünde (n=404) *S. aureus* üremesi olmuşken, pandemi döneminde bu oran %4 (n=444) idi ($p<0,0001$). Pandemi öncesinde *S. aureus* üreyen izolatlar 65 yaş üzerindeki hastalarda daha çok görülürken, pandemide 36-65 yaş arasında daha çok olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Pandemi öncesinde metisilin dirençli *S. aureus* oranı %25.2, pandemi döneminde %24.1 olarak bulduklarının bildirmişlerdir($p=0.698$). Antibiyotik direncinin her iki grupta da en yüksek tepede olduğu antibiyotik penisilin olup pandemi sürecindeki direnç oranının (%82.9), pandemi öncesi (%92.6) göre azaldığı rapor edilerek bildirilmiştir. Gentamisin direncinin de %7.9'dan %2.1'e düştüğü bildirilmiştir.

Duman et al. (2009), İzole edilen 173 suşun 63'ünde (%36.4) metisilin direnci saptanmıştır. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşları sırası ile; siprofloksasin'e %66.6 ve %5.45, gentamisin'e %41.3 ve %8.2, eritromisin'e %58.7 ve %6.4, trimetoprim/sülfametoksazol'e %20.6 ve %1.8, klindamisin'e %36.5 ve %6.4, rifampin'e %61.9 ve %15.5 oranında dirençli oldukları belirlenmiştir. Vankomisin ve teikoplanin'e ise direnç saptanmadığını bildirmişlerdir.

Nakipoğlu et al. (2009), *S. aureus* suşlarında, gentamisin, tetrasiklin, rifampisin, siprofloksasin ve MLSB direnç oranları sırasıyla; %89, %57, %46, %46 ve %32 olarak bulunurken, trimetoprim-sülfametoksazol, vankomisin ve teikoplanine karşı direnç saptanmamıştır. smr pozitif MRSA suşlarında saptanan iMLSB oranı (%44.5), smr negatif suşlarla kıyaslandığında (%6.3) farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p< 0.001$). Ekşi et al., (2007), İzole edilen 116 *S. aureus* suşunun 71 (%61.2) 'i MRSA, 45 (%38.8)'i MSSA olarak saptanmıştır. MRSA suşlarında vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştır ancak siprofloksasine

%85.9, gentamisine %76.0, rifampine %73.2 ve azitromisine %59.2 gibi yüksek oranda direnç belirlemişlerdir. MSSA suşlarında da penisiline %91.1 oranında direnç saptanmıştır.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) 2003 verilerine göre, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda MRSA oranı 1989 yılında %30 iken 2003 yılında %60'a yükselmiştir. Türkiye'de ise bu oran %11.5-64 arasında değişmektedir. *S.aureus* infeksiyonlarında alternatif tedavi seçeneği olarak görülen bir antibiyotik grubu makrolidlerdir. Ancak MRSA'larda makrolid direnci de giderek artmaktadır. Ülkemizde makrolid direnci %6-32 arasında değişmektedir.

Aydın et al. (2001) Eritromisin için direnç oranını MRSA'larda %57.1, MSSA'larda %17.4,5 Kurutepe ve arkadaşları MRSA'larda %63.4, MSSA'larda %9.9,2, Ekşi ve arkadaşları MRSA'larda %59.2, MSSA'larda %13.3,13 ,Gönüllü ve arkadaşları ise MRSA'larda %70.9, MSSA'larda %12.3,17 olarak tespit edip bildirmişlerdir.

Bu tez çalışmasında test edilen MDR bakteri izolatlarında dezenfektan direnç genlerinin araştırılması amaçlandığından, kullanılacak izolatların antibiyotik direnç profilleri saptanmıştır ve MDR olarak belirlenen toplam farklı cinslerde yer alan 44 izolat belirlenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada bu bakteriler için elde edilen direnç oranları test edilen 14 antibiyotik için %0-100 arasında değişen direnç oranları saptanmıştır. Bu sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile karşılaştırıldığında bazıları benzer olmasına rağmen, bazı sonuçlara göre de daha düşük veya daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin de çalışılan izolatların çok farklı coğrafik bölgelerden izole edilmiş olmaları ve bu bölgelerde kullanılan antibiyotiklerin de farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Dezenfeksiyon, cansız nesne ve maddeler üzerinde hastalık yapabilme potansiyeline sahip mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesi işlemidir. Dezenfektanların mikroorganizmalara karşı kullanımının, insanlığın tarihi kadar eski olduğu bilinmektedir. Antik Mısır'da, yaraların bal ve reçine gibi maddelerle temzilediği bilinmektedir. Modern anlamda ise dezenfeksiyon uygulamaları 19. yüzyılda başlamıştır. Macar Doktor Ignaz Semmelweis 1847 yılında, doğum öncesi el yıkama uygulamasını başlatmış ve ellerin klorlu kireç çözeltisiyle yıkanmasını önermiştir (Eryılmaz & Akın., 2008). İngiliz Cerrah Joseph Lister, 1867 yılında ameliyatlarda karboksilik asit (fenol) kullanarak cerrahi alanında dezenfeksiyonun gerçekleşmesini sağlamıştır. Lister'in çalışmaları antiseptik cerrahi alanının

gelişmesinin temelini atmış ve dezenfektanların tıbbi uygulamalarda kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu gelişmeler ışığında dezenfektanların mikroorganizmalara karşı etkin şekilde kullanılmasının başlangıcı olmuştur (Eryılmaz & Akın., 2008).

Bakterilerde *qac* (quaternary ammonium compound) genleri, kuaterner amonyum bileşiklerine ve diğer antiseptiklere karşı direnç sağlayan dışa atım (efluks) pompalarını kodlar. Bu genler, bakterilerin antiseptik ve dezenfektanlara toleransını artırarak, hastane ortamlarında hayatta kalmalarını kolaylaştırır. *Staphylococcus* türlerinde, özellikle *S. aureus* ve *S. epidermidis*'te, *qac* genleri plazmidler üzerinde bulunur ve farklı protein ailelerine ait çeşitli efluks pompalarını kodlar. Örneğin, *qacA* ve *qacB* genleri, Major Facilitator Superfamily (MFS) üyesi olan pompaları kodlarken; *qacC*, *qacG*, *qacH* ve *qacJ* genleri, Small Multidrug Resistance (SMR) ailesine ait pompaları kodlar. Bu pompalar, kuaterner amonyum bileşikleri, interkalatif boyalar ve bazı antibiyotikler gibi toksik molekülleri hücre dışına taşıyarak bakterinin hayatta kalma şansını artırır (Wassenaar et al. 2015). Gram-negatif bakterilerde ise farklı *qac* genleri tanımlanmıştır. Özellikle *qacE* ve varyantı *qacEΔ1* genleri, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi bakterilerde yaygın olarak bulunur. Bu genler, genellikle integronların bir parçası olarak bulunur ve bakterilere antiseptiklere karşı direnç kazandırır (Gülbudak et al., 2023a). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin sıklığı araştırılmış ve bu genlerin yüksek prevalansa sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, hastane ortamlarında biyosit direncinin yaygınlığını göstermektedir (Gülbudak et al., 2023b).

acrA geni, *E. coli* gibi Gram-negatif bakterilerde bulunan ve çoklu ilaç direncinde önemli rol oynayan bir efluks pompası olan *acrAB-TolC* sisteminin bir bileşeni kodlar. Bu sistem, bakterilerin çeşitli antibiyotiklere ve toksik bileşiklere karşı direnç geliştirmesine yardımcı olur (Fanelli et al., 2023).

Bu çalışmada çoklu antibiyotik direncine sahip beş farklı cins içinde yer alan toplam 44 farklı klinik izolatta dezenfektan direnci ile ilgili olan 8 farklı gen bölgesi araştırıldı. Bu amaçla *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), *acrA* (567 bp), *qacC/D* (249 bp), *qacH* (295 bp), *qacΔE* (335 bp) ve *qacA/B* (629 bp) genleri multipleks PCR ile çalışıldı.

qacA ve *qacB* genleri, bakterilerde antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç sağlayan efluks pompası proteinlerini kodlamaktadır. Bu proteinler, özellikle kuaterner amonyum bileşikleri ve biyositler gibi katyonik antiseptiklerin hücre

dışına taşınmasını sağlayarak bakterilerin bu maddelere karşı direnç geliştirmesine neden olur. *E. coli*'de *qacA/B* genleri sıklıkla bulunmaz. Ancak bazı çalışmalar *E. coli*'ye transfer edilebileceğini göstermektedir. Örneğiny,apılan bir çalışmada (Bes et al, 2021), metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarından *E. coli* c600 suşuna *qacA* geni taşıyan konjugatif bir plazmidin aktarımı başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Bu bulgu, *qacA/B* genlerinin *E. coli* gibi Gram negatif bakterilere yatay gen trfansferi yoluyla geçebileceğini ve potansiyel olarak antiseptik direnç profillerini değiştirebileceğini göstermektedir. Ancak, *E. coli*'de doğal olarak *qac A/B* genlerinin varlığına dair literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Leelaporn et al. (1994), setiltrimetilamonyum bromüre dirençli 40 adet klinik koagülaz negatif *Staphylococcus* suşunda çoklu ilaç taşıyıcı genlerden *qacA* veya *qacC* veya her iki genin mevcut olduğu ve bu genlerin plazmit üzerinde kodlandığı bildirmişlerdir. Akin et al., (2020) farklı coğrafyalardaki klinik *S. aureus* izolatlarıyla yapılan çalışmalarda izolatların *qacA/B* ve/veya *qacC* genlerini taşıdıkları bildirilmiştir. Nakipoğlu et al. (2012), çalışmalarında MRSA suşlarının 18 (%36)'inde *smr* geni, MSSA suşlarının 2 (%4)'sinde *qacA/B* geni saptamışlardır. MRSA izolatlarında ise *qacA/B*, MSSA suşlarında *smr* genine rastlamadıklarını, buna karşılık *S. aureus* suşlarının %20'sinin *qacA/B* veya *smr* genlerinden birini taşıdığı bildirmişlerdir. MSSA suşlarının %4 (2/50)'ünde *qacA/B* genleri saptadıklarını rapor etmişlerdir. *S. aureus* suşlarının%20'sinin *qacA/B* veya *smr* genlerinden birini taşıdığını bildirmişlerdir. Mayer et al. (2001), 14 farklı Avrupa ülkesini kapsayan çalışmalarında, 24 farklı hastaneden izole edilmiş 497 *S. aureus* (297 MRSA, 200 MSSA) suşunun %42'sinde *qacA/B* ve%5.8'inde *smr* (*qacC*) geni saptanmışlardır. MRSA suşlarındaki *qacA/B* geni pozitifliğinin (%63) MSSA suşlarına göre (%12) yüksek bulunduğunu raporlamışlardır. Bu yüksek direnç, çalışmadaki MRSA suşlarında görülen %63'lük yüksek *qacA/B* direncine bağlı olarak değerlendirilmişlerdir.

qacΔE geni, bakterilerde antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç sağlayan bir efluks proteinini kodlamaktadır. Bu protezin, özellikle kuarterner amonyum bileşikleri gibi katyonik antiseptiklerin hücre dışına taşınmasını sağlayarak bakterilerin bu maddelere karşı direnç geliştirmesine neden olur (El- Tawab et al. 2017; Ibrahim et al., 2019; Wieland et al., 2016; Zou et al. 2014), Klinik *E. coli* izolatlarının ise %57.1 ve %81.4 oranında *qacΔE* geni içerdiği bildirmiştir (Chen et al., 2020; Shafaati et al., (2016). Klinik izolatların yanısıra yoğun quaterner amonyum bileşiklerinin kullanıldığı piliç ve piliç eti ve yetiştiriciliği sektöründen %70 lere varan yaygın *qacΔE* geni varlığı ve kırmızı etlerde yapılan başka bir çalışma

kapsamında izole edilmiş *E. coli* suşlarında da ilgili genin mevcut olduğu (%22.2) rapor edilmiştir. *E. coli*'de *qacΔE* geninin varlığıyla ilgili kanıtlanmış spesifik çalışmalar sınırlı olduğu raporlanmıştır. Ancak, *E. coli*'nin çeşitli direnç genleri taşıyabileceği ve bu genleri yatay gen transfer yoluyla kazanılabildiği bildirilmiştir.

Kazama et al. (1998), 63'ü klinik izolat olan toplam 78 *Pseudomonas* suşu ile yaptıkları PCR çalışmasında 48 suşun *qacE* ve *qacEΔ1* genleri yönünden pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Kücken et al. (2000) Eppendorf Üniversitesi'nde (Hamburg-Almanya) klinik örneklerden izole edilmiş bakterilerde direnç geni ve dezenfektan (benzalkonyum klorür ve setiltrimetilamonyum bromür) duyarlılığının (MİK) belirlendiği çalışmada toplam 63 *P. aeruginosa* suşundan %65,1'inin *qacEΔ1* ve %23,8'inin *qacE* genini içerdiği tespit edilmiştir. Çalışmada benzalkonyum klorüre direncin sadece *P. aeruginosa* suşlarında tespit edildiği ve benzalkonyum klorüre direncin veya artmış MİK değerlerinin *qacE* veya *qacEΔ1* genlerinin varlığıyla ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

Mahzounieh et al., (2014), 2010-2012 yılları arasında Tahran ve İshafan'da (İran) bulunan hastanelerin yanık ünitelerinden toplanan 83 *Pseudomonas aeruginosa* ve 5 *Acinetobacter baumannii* izolatında *qacE* ve *qacEΔ1* antiseptik direnç genlerinin varlığı PZR ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının yarısında, *Acinetobacter bumanii* izolatlarının ise %40'da *qacE* geninin, tüm izolatların %80'den fazlasında ise *qacEΔ1* geninin bulunduğu rapor edilmiştir.,

qacEΔ1 geni, *qacE* geninin 3' ucuna yakın bir yere sülfonamid direnç genini içeren bir DNA segmentinin eklenmesiyle oluşan değiştirilmiş bir *qacE* formudur . Katyon eflüks pompasını kodlayan *cepA* geninin, *K. pneumoniae*'de CHX direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Stokes et al., 1989). Abuzaid et al. (2012), *K. pneumoniae* suşlarının BAC'ye direnci üzerine yapılan bir çalışmada, *qacEΔ1* geni bakterilerin %53-87,5'inde tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* klinik izolatlarında eflüks pompası genleri olan *cepA*, *qacΔE* ve *qacE* genlerinin taşınması ile biyosit duyarlılığının azalması arasında yakın bir ilişki saptanırken, antibiyotik direnci arasında bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir.

Chuanchuen et al. (2007), *Salmonella*'lar için direnç geni sonuçlarını *qacEΔ1*'in yaygın dağılımını (%27) gösterdi ancak *qacE*'li hiçbir izolat gözlemlenmedi. *intl1* geni *qacEΔ1*'li 23 izolat (%70) tanımlanmışlardır. *intl1* pozitif suşların tümü 3' korunan segmentte *qacEΔ1* taşıyordu ve bu da *qacEΔ1* geninin integronlarla

bağlantılı olduğunu doğruladılar. Chen et al. (2023), *Salmonella* izolatlarının %36,7'si, %26,7'si ve %33,3'ü sırasıyla *intI1*, *sulI* ve %33,3'ü *intI1*, *sulI* ve *qacEΔ1* taşıdığını ve bunların çoğunun (%81,8) MDR olarak saptandığını bildirmişlerdir.

Leelaporn et al. (1994) Setiltrimetilamonyum bromüre dirençli 40 adet klinik koagülaz negatif *Staphylococcus* suşlarında çoklu ilaç taşıyıcı genlerden *qacA* veya *qacC* veya her iki genin mevcut olduğu ve bu genlerin plazmit üzerinde kodlandığı bildirmişlerdir.

Akin et al., (2020) Farklı coğrafyalardaki klinik *S. aureus* izolatlarıyla yapılan çalışmalarda izolatların *qacA/B* ve/veya *qacC* genlerini taşıdıkları bildirilmiştir.

Nakipoğlu et al. (2012), çalışmalarında MRSA suşlarının 18 (%36)'inde *smr* geni, MSSA suşlarının 2 (%4)'sinde *qacA/B* geni saptamışlardır. MRSA izolatlarında ise *qacA/B*, MSSA suşlarında *smr* genine rastlamadıklarını, buna karşılık *S. aureus* suşlarının %20'sinin *qacA/B* veya *smr* genlerinden birini taşıdığını bildirmişlerdir. MSSA suşlarının %4 (2/50)'ünde *qacA/B* genleri saptadıklarını rapor etmişlerdir. *S. aureus* suşlarının %20'sinin *qacA/B* veya *smr* genlerinden birini taşıdığını bildirmişlerdir.

Mayer et al. (2001), 14 farklı Avrupa ülkesini kapsayan çalışmalarında, 24 farklı hastaneden izole edilmiş 497 *S. aureus* (297 MRSA, 200 MSSA) suşunun %42'sinde *qacA/B* ve %5,8'inde *smr* (*qacC*) geni saptanmışlardır. MRSA suşlarındaki *qacA/B* geni pozitifliğinin (%63) MSSA suşlarına göre (%12) yüksek bulunduğunu raporlamışlardır.

Kuznetsova et al., (2025), *K.pneumoniae* suşlarında efluks pompa genleri, çeşitli efluks pompaları içeren nozokomiyal *K.pneumoniae*'nin prevalansı yüksekti. Spesifik olarak, suşların %87,7'si *cepA* ve *acrAB* genlerini, %82,5'i *oqxB* genlerini %77,2'si *oqxA* genlerini, %47,4'ü *qacEΔ1* genlerini ve %42,1'i *qacE* genlerini taşıdığını belirlemişlerdir.

Radmehr et al. (2023), çalışmalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının çoğu yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında meydana izole etmişlerdir (n = 43, %61,4). Yaygın ilaca dirençli ve MDR fenotipleri sırasıyla %20 ve %12,6 oranında tespit edilmiştir. Tutulan 70 izolatın 53'ü (%75,7) en az bir direnç genin varlığını raporlamışlar; bunların 11'i (%20,7) yalnızca *qacEΔ1* genine sahipti; yedi (%13,2) izolat ise *qacE* genini taşıdığını tespit etmişlerdir. Hem *qacE* hem de

qacEΔ1 genleri 35 (%66) izolatta eş zamanlı olarak tespit edilmiştir. BTC (24.0'a karşı 10.56 µg/mL), BKC (46.1'e karşı 17.22 µg/mL) ve CHG (107.7'ye karşı 29.4 µg/mL) için ortalama MİK değerleri, antiseptik direnç geni taşıyan izolatlar arasında, bu genleri taşımayan diğer izolatlarla göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir

Mahzounieh et al., (2014), 2010-2012 yılları arasında Tahran ve İshafan'da (İran) bulunan hastanelerin yanık ünitelerinden toplanan 83 *Pseudomonas aeruginosa* ve 5 *Acinetobacter baumannii* izolatında *qacE* ve *qacEΔ1* antiseptik direnç genlerinin varlığı PZR ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının yarısında, *Acinetobacter bumanii* izolatlarının ise %40'da *qacE* geninin, tüm izolatların %80'den fazlasında ise *qacEΔ1* bulunduğunu rapor etmişlerdir. Enany et al. (2023) PCR ile broylerlerden izole edilen *E. coli* izolatlarının dezenfektan direnciyle ilişkili genler için, (8/10) *qacEΔ1*, *qacCD* (2/10) ve *qacA/B* (2/10) olarak pozitif bulmuşlardır.

Bazı araştırmacılar (Wieland et al., 2016; Zou et al. 2014), klinik *E. coli* izolatlarının %57.1-%81.4 oranlarında *qacΔE* geni içerdiği bildirmiştir. Klinik izolatların yanısıra yoğun quaterner amonyum bileşiklerinin kullanıldığı piliç ve etlik piliç yetiştiriciliği sektöründen %70 lere varan yaygın *qacΔE* geni varlığı ve et ile ilgili başka bir çalışma kapsamında izole edilmiş *E. coli* suşlarında da ilgili genin % 22.2 oranında tespit edildiği rapor edilmiştir. Biçer (2022) klinik örneklerden izole edilen farklı genoslardan 40 izolatı incelediği araştırmasında 6 izolatta (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*) (%15) *qacEΔ* geni tespit ettiğini, *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacEΔ1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA* genlerini saptayamadığını rapor etmiştir.

Sunulan bu çalışmada *qacΔE* geni 7 izolatta pozitif olarak saptanırken *qacA/B* geni ise 13 izolatta pozitif olarak değerlendirildi. *qacΔE* geni pozitif bulunan 7 örneğin tamamı *qacA/B* geni ile birlikte görüldü. Geriye kalan 6 örnekte ise *qacA/B* geni tek olarak belirlendi. Her ne kadar bu direnç genlerinin Gram pozitif bakterilerde daha sıklıkla görüldüğü belirtilse de bu çalışmada sadece *E. coli* izolatlarında belirlenmiştir. Bu durum da direnç genlerinin transfer yolu ile yaygınlaşma eğiliminde olduğunu düşündürmekte ve direnç probleminin daha ciddi boyutlara ulaşabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada araştırılan *qacC/D*, *qacE*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA* genleri içinse pozitiflik saptanamamıştır. Yapılan literatür taramasında bu çalışmada test

edilen bakteri türlerinde bu genlerin farklı oranlarda tespit edildiğini bildiren çalışmalar (Abuzaid et al., 2012; Chen et al., 2020; Guo et al., 2015; Kazama et al., 1998; Leelaporn et al., 1995; Shafaati et al., 2016), yanında tespit edilemeyen çalışmalar (Kücken et al., 2000; Liu et al., 2017; Vijayakumar et al., 2018; Zhang et al., 2019;) da mevcuttur. Bu nedenle çalışmada bu 6 genin saptanamaması incelenen izolatların farklı coğrafik alanlardan ve farklı hayvan türleri ve farklı antiseptiklerin kullanıldığı farklı hayvancılık sektörlerinden elde edilmiş olduğu da göz önüne alındığında araştırma sonuçlarına uygun olarak değerlendirilmektedir.

Benzalkonyum klorür, benzetonyum klorür gibi kuaterner amonyum bileşikleri ve klorheksidin glukonat gibi çeşitli biyosidal ajanlar, hastanelerde ve sağlık tesislerinde yüzeylerin dekontaminasyonu, hastane personelinin ellerinin dezenfeksiyonu ve hastane enfeksiyonlarının kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır (Shamsudin et al., 2012; Smith et al., 2008). Ancak hastanelerde biyositlerin yaygın kullanımı, dezenfektana dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve dezenfektanların MİK değerlerinin yükselmesine neden olmuştur. Buna ek olarak, dezenfektanların aşırı kullanımı biyositler ve antibiyotikler arasında çapraz direncin ortaya çıkmasına neden olabilir (Longtin et al., 2011; Zmantar et al., 2011). İran'da yapılan bir çalışmada, bir hastaneden 6 ay süreyle hastane enfeksiyonu olduğu şüphelenilen hastaların örneklerinden 102 *E. coli* suşunda dezenfeksiyon amacıyla kullanılan QAC sınıfında bulunan didesil di-metil amonyum klorürün MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş ve izolatların çoğunluğunda maksimum 0,0078 mg/L düzeyinde MİK değeri belirlenmiştir. (Shafaati et al., 2016). Hastane ortamında 2014-2015 yılları aralığında yapılan bir çalışmada benzalkonyum klorür ve klorheksidinin izolatlar için MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanarak her iki dezenfektan için MİK değeri 4-64 µg/L olarak bildirilmiştir. (Liu et al., 2017). Bir diğer çalışmada da benzalkonyum klorür, setrimit ve klorheksidin glukonat olmak üzere üç biyosit ile invitro ortamda duyarlılık testlerinin mikrodilüsyon yöntemiyle test edilip biyositlere karşı MİK değerlerinde 8> ile 512 g/ml arasında değişiklikler gözlemlendiği rapor edilmiştir (Vijayakumar et al., 2018). Biçer (2022) tarafından yapılan çalışmada da benzalkonyum klorür ve klorheksimid glukonat MİK değerleri için sırasıyla 32-256 mg/L ve 2-16 mg/L değerlerine yakın bulunmuştur. Sunulan bu çalışmada Benzalkonyum klorür için MİK değeri 32-128 (mg/L), Klorheksidin glukonat için MİK değeri 2-32 (mg/L) olarak belirlendi. Elde edilen bu değerler, diğer araştırmacıların bulguları ile karşılaştırıldığında bazılarının göre yüksek, bazılarının göre düşük olduğu söylenebilir. Bu durum da farklı bölgelerde, farklı bakteri türleri ile çalışılmasından kaynaklanabilir.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında hayvanlarda enfeksiyon oluşturan ve klinik örneklerden elde edilen MDR bakteri izolatlarında bazı dezenfektan direnç genleri araştırılmıştır. Test edilen 44 izolattan 13'ünde *qacA/B* ve 7'sinde *qacΔE1* direnç genlerinin pozitif olduğu saptandı. Bu sonuçlar, bakterilerin yalnızca antibiyotiklere değil, aynı zamanda dezenfektanlara karşı da direnç kazanma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Ayrıca belirlenen genlerin dirençlilik sağladığı 2 farklı dezenfektanın MİK değerleri saptanmıştır.

Elde edilen veriler bu alanda yapılan çalışmalar açısından öncü bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışma, veteriner hekimlikte antibiyotik ve dezenfektan direncinin mevcut durumunu ortaya koyarak, gelecekte direnç mekanizmalarının daha detaylı incelenmesi için temel bir veri sunmaktadır.

Antimikrobiyal Direnç Üzerine Küresel Araştırma (GRAM) Proje raporu (2024)'nda Antibiyotiğe dirençli bakterilerin 2050 yılına kadar 39 milyon kişiyi öldürebileceğinin öngörüldüğü de düşünüldüğünde, özellikle gelişmiş ülkelerde sağlık politakaların belirlenmesinde çok önemli bir bakış açısı oluşturan Tek Sağlık kapsamında insan ve hayvan orijinli bakterilerde direnç profillerinin birlikte takip edilerek değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Sonuç olarak, küresel halk sağlığı açısından büyük öneme sahip olan biyosit/dezenfektan dirençliliğinin ve beraberinde çapraz antibiyotik direncinin daha detaylı araştırılmasının, antibiyotik direnci için farkındalık oluşturulmaya çalışılırken dezenfektan direncinin göz ardı edilmemesinin, doğru antibiyotik ve dezenfektan seçimi ve doğru kullanımı konusunda çalışmaların yapılmasının önemli olacağı kanısına varıldı.

7. ÖNERİLER

Elde edilen veriler, özellikle tek sağlık kapsamında halk sağlığına doğrudan büyük etkisi olan veteriner hekimlik alanında kullanılan antibiyotik ve dezenfektanlara yönelik daha bilinçli ve kontrollü kullanım stratejileri geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma sonuçlarına göre sunulabilecek öneriler şunlardır:

Antibiyotiklerin bilinçsiz ve yaygın kullanımının önüne geçmek için veteriner sağlığında da reçetesiz antibiyotik kullanımı önlenmeli, duyarlılık testleri yapılarak hedefe yönelik antibiyotik tedavilerinin uygulanması sağlanmalıdır.

Dezenfektan direncinin yayılımını önlemek için farklı etki mekanizmasına sahip dezenfektanlar dönüşümlü olarak kullanılmalı ve uygun konsantrasyonlarda uygulanmalıdır.

Çoklu antibiyotik direnci taşıyan bakterilerin yayılımını kontrol altına almak amacıyla sağlık alanında, çiftliklerde ve veteriner kliniklerinde biyogüvenlik önlemleri artırılmalı ve bu konuda farkındalık oluşturulmalı ve hizmet içi eğitimler düzenlenmelidir.

Dezenfektan ve antibiyotik direnci ile ilgili daha fazla epidemiyolojik çalışma yapılması ve elde edilen verilerin, hayvan sağlığı ve halk sağlığı açısından değerlendirilerek gerekli önlemlerin alınmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abuzaid, A., Hamouda, A., & Amyes, S. G. (2012). Klebsiella pneumoniae susceptibility to biocides and its association with cepA, qacΔE and qacE efflux pump genes and antibiotic resistance. *The Journal of hospital infection*, 81(2), 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.03.003>
- Akduman, A.E., Karadeniz, A., Balıkçı, A. & Topkaya, A.E, (2013). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik olasılıkları. *Maltepe Tıp Dergisi*, 5 (3), 12-16.
- Akgeyik, M. (2018). *Tavuk ve insan orijinli Salmonella enterica subspecies enterica serovar Infantis suşlarında antibiyotik direnç genlerinin polimeraz zincir reaksiyonları yöntemi ile araştırılması* (Yayımlanmamış Yüksek lisans tezi). Ankara Üniversitesi.
- Akin, M., Özcan B., Cantekin, Z., Ergün, Y. & Bulanık D. (2020). Investigation of antiseptic resistance genes in *Staphylococcus spp.* isolates. *Nesciences*, 5(3);136-143.
- Akin, M., Özcan B., Cantekin, Z., Ergün, Y. & Bulanık D. 2020. Investigation of antiseptic resistance genes in *Staphylococcus spp.* isolates. *Nesciences*, 5(3);136-143.
- Akin, M., Özcan, B., Cantekin, Z., Ergün, Y. & Bulanık, D., (2020). Investigation of antiseptic resistance genes in *Staphylococcus spp.* isolates. *Natural and Engineering Sciences*, 5(3), 136-143. <https://doi.org/10.28978/nesciences.832970>
- Akova M.,(1994) Beta-laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamazlara bağlı direnç gelişimi. *ANKEM Dergisi*, 8:305-10.
- Alam, M. M., Kobayashi, N., Uehara, N. & Watanabe, N. (2003). Analysis on distribution and genomic diversity of high-level antiseptic resistance genes *qacA* and *qacB* in human clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 9(2), 109–121. <https://doi.org/10.1089/107662903765826697>
- Alanlı, R., Beşirbellioğlu, B.A. & Çelik G., (2021). Toplum kaynaklı üriner enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Hitit Medical Journal*,3(2):1-5. doi:10.52827/hititmedj.888932
- Albayrak, G.T. (2008). *Hastane enfeksiyonu etkeni olan Pseudomonas aeruginosa kökenlerinde çift disk sinerji testi ve kombine çift disk sinerji ile metallo-betalaktamaz varlığının araştırılması*, [uzmanlık tezi],T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul.
- Algammal, A. M., Enany, M. E., El-Tarabili, R. M., Ghobashy, M. O. I., & Helmy, Y. A. (2020). Prevalence, Antimicrobial Resistance Profiles, Virulence and Enterotoxins-Determinant Genes of MRSA Isolated from Subclinical Bovine

Mastitis in Egypt. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 9(5), 362.
<https://doi.org/10.3390/pathogens9050362>

- Altunay, E., Akkan Kuzucu, E., Öcal, D. N. & Erdem, G., (2019). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1(3), 63-67.
<https://doi.org/10.38053/agtd.543714>
- Arslan, H., Azap, O.K., Ergönül, O., & Timurkaynak, F. (2005). Türkiye'de toplum kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* suşları arasında siprofloksasin direnci için risk faktörleri . *Antimikrobiyal Kemoterapi Dergisi*, 56 , 914-918.
- Aydın, N., Gültekin, N. & Eyigör, M. (2001). Klinik örneklerimizden izole edilen stafilocokların antibiyotik direnci. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2 (3), 21-26.
- Bell, C. & Kyriakides, A.(2002). *Salmonella: A Practical Approach to the Organism and its Control in Foods*, Blackwell Science Ltd, Oxford,336.
- Bell, C. & Kyriakides, Alec. (2007). *Salmonella: A Practical Approach to the Organism and its Control in Foods*. 10.1002/9780470999455.
- Biçer, E., (2022). *Klinik bakteri izolatlarında dezenfektan direnç genlerinin araştırılması*. [Yayımlanmamış yüksek lisans tezi]. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi. ORCID: 0000-0001-8735-6250
- Bilgehan, H. (2000). *Klinik mikrobiyoloji özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları*, Barış Yayınları, 29-57, İzmir
- Bilgehan, H. (2004). *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Fakülteler Kitapevi, Barış Yayınları, İzmir.
- Bozkır, M. A., Uysal, A. & Arslan, E. (2020). Üropatojenik *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç profilleri ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) özelliklerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 46(2), 41-65.
- Castellani, A. & Chalmers, A. J. (1919). *Manual of tropical medicine*. William Wood and Co., 3rd ed , New York.
- Cesur, S., Albayrak, F., Birengel, S., Kolcu, Z. ve Tekeli, E. (2002). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere sığınları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 32 (3-4), 203-206.
- Chen, S., Fu, J., Zhao, K., Yang, S., Li, C., Penttinen, P., Ao, X., Liu, A., Hu, K., Li, J., Yang, Y., Liu, S., Bai, L., & Zou, L. (2023). Class 1 integron carrying qacEΔ1 gene confers resistance to disinfectant and antibiotics in *Salmonella*. *International journal of food microbiology*, 404, 110319.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110319>
- Chen, Y., Liao, K., Huang, Y., Guo, P., Huang, H., Wu, Z. & Liu, M. (2020). Determining the susceptibility of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*

and Escherichia coli strains against common disinfectants at a tertiary hospital in China. *BMC infectious diseases*, 20(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4813-6>

- Chuanchuen, R., Khemtong, S., & Padungtod, P. (2007). Occurrence of *qacE/qacEDelta1* genes and their correlation with class 1 integrons in salmonella enterica isolates from poultry and swine. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 38(5), 855–862.
- Çetinkaya Y.& Ünal S., (1996), Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. *Flora*; 3 (Ek): 3-16.
- Çiftçi, İ. H., Çetinkaya, Z., Aktepe, O.C, Arslan, F. & Altındış, M. (2005). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere maruz kalmaları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 35 (2), 98-102.
- Çolakoglu, Ş., Alışkan, H. & Göçmen, J., (2014). Kan kültürlerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılık profili (2012-2014). *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* . <https://doi.org/10.5222/TMCD.2014.132>
- Damavandi, Mohammad & Safarpour-Dehkordi, Maryam & Dehghan, Alireza & Heibati, Fatemeh & Taghaddosi, Roohollah & Abolfazl, Gholipour. (2016). Detection of antiseptic resistance genes among *Staphylococcus aureus* colonising nurses and coagulase-negative *Staphylococci* isolated from clinical specimens at Teaching Hospitals in Southwest of Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. In press. 10.5812/jjm.39285.
- Darouiche, R. O., Wall, M. J., Jr, Itani, K. M., Otterson, M. F., Webb, A. L., Carrick, M. M., Miller, H. J., Awad, S. S., Crosby, C. T., Mosier, M. C., Alsharif, A., & Berger, D. H. (2010). Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *The New England journal of medicine*, 362(1), 18–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810988>
- Daş, Y. K., & Atmaca, E., (2015). Antibiyotik direncinin önlenmesi için yapılması gerekenler ve çözüm önerileri. *Türkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics* , vol.1, no.2, 69-75.
- Dégi, J., Herman, V., Radulov, I., Morariu, F., Florea, T., & Imre, K. (2023). Surveys on Pet-Reptile-Associated Multi-Drug-Resistant *Salmonella* spp. in the Timișoara Metropolitan Region-Western Romania. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(7), 1203. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071203>
- do Vale, B. C. M., Nogueira, A. G., Cidral, T. A., Lopes, M. C. S., & de Melo, M. C. N. (2019). Decreased susceptibility to chlorhexidine and distribution of *qacA/B* genes among coagulase-negative *Staphylococcus* clinical samples. *BMC infectious diseases*, 19(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3823-8>
- Doğanay, D., Aydın, M. & Avşar, İ.S. (2023). Farklı klinik örneklerden izole edilmiş *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç profilinin incelenmesi: Covid-19 pandemisi sürecindeki bir yıllık veriler, *Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara*, 47(1): 185-195 Doi: 10.33483/jfpau.1181432

- Duman, Y., Serindağ, A. & Tekerkoğlu, M. S. (2009). Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* 'ların antimikrobiyallere direnç durumu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(3),145-148.
- Duquette, R.A. & Nuttall, T.J. (2004), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem?. *Journal of Small Animal Practice*, 45: 591-597. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00180.x>
- EFSA & ECDC (2016). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. *The EFSA J.* 14:4380.
- Ekşi F, Balcı İ, Gayyurhan ED, Çekemem G, (2007). Klinik Örneklerden Soyutlanan *Staphylococcus Aureus* Suşlarının Metisilin Direncinin Belirlenmesi ve Antimikrobiyal İlaçlara Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection) 2007; 21 (1): 27-31.
- Enany M.E, Eid, S., Mohamed B.A., Al-Atfeehy, N.M. (2023). Detection of Antibiotic and Disinfectant Resistant Genes in *E. coli* Isolated from Broilers Chickens. *Journal of Advanced Veterinary Research* 13,(10): 1977-1981.
- Eraksoy H., (2011) Antibiyotik direnci ve direnç mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Özel Dergisi*,4(1): 1-14
- Eryılmaz, M. & Akın, A., (2008). Dezenfeksiyon ve antisepsi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 37 (4): 311-331.
- European Food Safety Authority [EFSA]. (2013). The European union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. *EFSA Journal*, 11(1), 3196.
- Euzeby, J.P. (1999). Revised Salmonella nomenclature : designation of *Salmonella enterica* (ex Kauffmann and Edwards 1952) Le Minor and Popoff 1987 sp. nov., nom. rev. as the neotype species of the genus *Salmonella* Lignieres 1900 (Approved Lists 1980), rejection of the name *Salmonella choleraesuis* (Smith 1894) Weldin 1927 (Approved Lists 1980), and conservation of the name *Salmonella typhi* (Schroeter 1886) Warren and Scott 1930 (Approved Lists 1980). *Request for an Opinion. International Journal of Systematic Bacteriology*, 49(2), 927-930. Doi: 10.1099/00207713-49-2-927. PMID: 10319519.
- Fanelli, G., Pasqua, M., Prosseda, G., Grossi, M., & Colonna, B. (2023). AcrAB efflux pump impacts on the survival of adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 inside macrophages. *Scientific reports*, 13(1), 2692. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29817-0>
- Gaafar, R., Hassanin F.S., Shaltout, F. & Zaghoul M., (2019). Moleculer detection of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* in some ready to eat meat based sandwiches. *Benha Vet Med J*,37(1): 22-26.

- Gönüllü, N., Karaköse, A. & Çatal, F. (2009). Klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının makrolid ve linkozamid direnç fenotipleri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 39 (1-2), 12-15.
- Görgeç, S., Kuzucu, Ç., Yetkin, F. & Ersoy, Y. (2011). Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten gram negatif bakterilerde tigesiklin ve diğer antimikrobiyallerin in vitro etkinliği ve karbapenemaz aktivitesinin araştırılması. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 18(2), 106-110.
- Grimont, P.A. & Weill F.X., (2007). Antigenic formulae of the Salmonella serovars. *WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella*, 9:1-166.
- Guo, W., Shan, K., Xu, B., & Li, J. (2015). Determining the resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* to common disinfectants and elucidating the underlying resistance mechanisms. *Pathogens and Global Health*, 109(4), 184–192. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000022>
- Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016). Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Archives of microbiology*, 198(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00203-015-1148-6>
- Gülbudak, H., Görgülü, G., Gültekin, EO, Tezcan Ülger, S., Delialioğlu, N. & Aslan, G. (2023a). *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyosit direnç genlerinin bulunduğu , *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), doi:10.26559/mersinsbd.1196943.
- Gültepe, B., Ceylan, A., Doymaz, M. Z. & Iraz, M., (2014). İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşları'nın antibiyotik direnç paterni. *Duzce Medical Journal*, 16(1), 53-55.
- Günaydın, M., Esen, Ş., Perçin, D. & Zenciroğlu D. (2015). *Sterilizasyon Dezenfeksiyon Rehberi.*;Yayın No: 13.; ISBN: 978-605-84584-4-4
- Gündem, N.S., Çıkman, A., & Gülhan, B. (2013). İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi ve antibiyotik direnci. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*,4(1),56-62. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2013.01.0234>
- Habibollah-Pourzerehki, N., Peymani, A., & Keshavarz-Saleh, F. (2020). The emergence of quaternary ammonium compounds resistance in *Escherichia coli* isolated from Hospitals of Qazvin, Iran. *Infectious disorders drug targets*, 20(4), 455–460. <https://doi.org/10.2174/1871526519666191009145825>
- Hardy, A. (2004). Salmonella: a continuing problem. *Postgraduate Medical Journal*, 80(947), 541-545. Doi:10.1136/pgmj.2003.016584
- Hennekinne, J.A., (2018). *Staphylococcus aureus* as a leading cause of foodborne outbreaks worldwide. Fetsch A eds. *Staphylococcus aureus*, Academic Press, UK, p. 129-146.

- Ibrahim, W. A., Marouf, S. A., Erfan, A. M., Nasef, S. A., & Jakee, J. K. E. (2019). The occurrence of disinfectant and antibiotic-resistant genes in *Escherichia coli* isolated from chickens in Egypt. *Veterinary world*, 12(1), 141–145. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.141-145>
- Ioannou, G. N., Splan, M. F., Weiss, N. S., McDonald, G. B., Beretta, L., & Lee, S. P. (2007). Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 5(8), 938–945.e9454. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039>
- İzgür M, (2006) *Escherichia coli* infeksiyonları. Aydın N. & , Paracıkoğlu J. eds. *Veteriner Mikrobiyoloji* (Bakteriyel Hastalıklar). İlke-Emek Yayınları, Ankara. p. 110- 116.
- Kahraman, E. P., Karakeçe, E., Erdoğan, F., Uluyurt, H., Köroğlu, M., & Çiftci, İ. H. (2017). *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(1), 12-18.
- Kapuağası, A., Ağalar, C., Diri, C., Apaydın, N. & Türkyılmaz, R. (1997). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilokok suşlarının antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 50(2). https://doi.org/10.1501/Tipfak_0000000469
- Karaayak, U.B., Güngör S., Şerifhan, İ.M., Özdemir, R., Baran, N. & Yüksel E.Ö., (2012). Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *Ankem Dergisi*, 26(4): 181-6.
- Karagöz, G., Kadanalı, A., Dede, B., Çomoğlu, Ş. & Altuğ, S.B., (2013)., *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnci ve son iki yıldaki değişiminin değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 53 (3).
- Kaszanyitzky, E. J., Jánosi, S., Egyed, Z., Agost, G., & Semjén, G. (2003). Antibiotic resistance of staphylococci from humans, food and different animal species according to data of the Hungarian resistance monitoring system in 2001. *Acta veterinaria Hungarica*, 51(4), 451–464. <https://doi.org/10.1556/AVet.51.2003.4.3>
- Kaszanyitzky, E. J., Tenk, M., Ghidán, A., Fehérvári, G. Y., & Papp, M. (2007). Antimicrobial susceptibility of enterococci strains isolated from slaughter animals on the data of Hungarian resistance monitoring system from 2001 to 2004. *International journal of food microbiology*, 115(1), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.004>
- Kazama, H., Hamashima, H., Sasatsu, M., & Arai, T. (1998). Distribution of the antiseptic-resistance genes *qacE* and *qacEΔ1* in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Letters*, 159(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb12857.x>

- Kıraç E. (2011). *Klinik Örneklerden İzole Edilen Klebsiella İzolatlarının Antibiyotiklere Duyarlılıkları*. [Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi], T.C. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tez No: 2011 -003.
- Kuznetsova, M. V., Nesterova, L. Y., Mihailovskaya, V. S., Selivanova, P. A., Kochergina, D. A., Karipova, M. O., Valtsifer, I. V., Averkina, A. S., & Starčič Erjavec, M. (2025). Nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*: Sensitivity to Chlorhexidine-Based Biocides and Prevalence of Efflux Pump Genes. *International journal of molecular sciences*, 26(1), 355. <https://doi.org/10.3390/ijms26010355>
- Kuzucu, Ç., Yetkin, F., Görgeç, S., & Ersoy, Y. (2011). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 45(1), 28-35.
- Kuzucu, Ç., Yetkin, Görgeç, S. & Ersoy, Y. (2011, 12-16 Mayıs), *Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Escherichia coli ve Klebsiella spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması*. [Bildiri Sunumu], 3.Türkiye EKMUD Kongresi, Ankara.
- Kücken, D., Feucht, H., & Kaulfers, P. (2000). Association of qacE and qacEDelta1 with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of Gram-negative bacteria. *FEMS microbiology letters*, 183(1), 95–98. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb08939.x>
- Lee, W. S., & Komarmy, L. (1976). New method for detecting in vitro inactivation of penicillins by Haemophilus influenzae and Staphylococcus aureus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 10(3), 564–566. <https://doi.org/10.1128/AAC.10.3.564>
- Leelaporn, A., Firth, N., Paulsen, I. T., Hettiaratchi, A., & Skurray, R. A. (1995). Multidrug resistance plasmid pSK108 from coagulase-negative Staphylococci; relationships to *Staphylococcus aureus* qacC Plasmids. *Plasmid*, 34(1), 62-67. <https://doi.org/10.1006/plas.1995.1034>
- Leelaporn, A., Paulsen, I. T., Tennent, J. M., Littlejohn, T. G., & Skurray, R. A. (1994). Multidrug resistance to antiseptics and disinfectants in coagulase-negative staphylococci. *Journal of medical microbiology*, 40(3), 214–220. <https://doi.org/10.1099/00222615-40-3-214>
- Leonard, F. C., & Markey, B. K. (2008). Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 175(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.11.008>
- Liu, W. J., Fu, L., Huang, M., Zhang, J. P., Wu, Y., Zhou, Y. S., Zeng, J., & Wang, G. X. (2017). Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of medical microbiology*, 66(1), 13–17. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000403>

- Longtin, J., Seah, C., Siebert, K., McGeer, A., Simor, A., Longtin, Y., Low, D. E., & Melano, R. G. (2011). Distribution of antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB*, and *smr* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Toronto, Canada, from 2005 to 2009. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(6), 2999–3001. <https://doi.org/10.1128/AAC.01707-10>
- Mahzounieh, M., Khoshnood, S., Ebrahimi, A., Habibian, S. & Yaghoubian, M. (2014). Detection of antiseptic-resistance genes in *Pseudomonas* and *Acinetobacter spp.* isolated from burn patients. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 9(2), e15402. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-15402>
- Mayer, S., Boos, M., Beyer, A., Fluit, A. C. & Schmitz, F. J. (2001). Distribution of the antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB* and *qacC* in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 47(6), 896–897. <https://doi.org/10.1093/jac/47.6.896>
- Mc Donnell, G. & Russell A.D., (1999). Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*,; 12 (1): 147–179.
- Morgan, M. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 62, 1181–1187, <https://doi.org/10.1093/jac/dkn405>
- Morrissey, I., Magnet, S., Hawser, S., Shapiro, S., & Knechtel, P. (2019). *In vitro* activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S. and European Hospitals during 2014-2015. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(7), e00514-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00514-19>
- Nakipoğlu, Y. & Gürler, B., (2004). Çeşitli Dezenektan ve Antiseptik Maddelerin Antibakteriyal Etkinliğinin Araştırılması. *Ankem Dergisi*,18(4),220-223.
- Nakipoğlu, Y., İğnak, S., Gürler, N. & Gürler, B. (2012). Klinik *Staphylococcus aureus* suşlarında antiseptik direnç genlerinin (*qacA/B* ve *smr*) ve antibiyotik maddelere direnç prevalansının araştırılması. *Mikrobiyol. Bul*, 46(2), 180-189.
- Nakipoğlu, Y., İğnak, S., Gürler, N. & Gürler, B. (2012). Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında *QacA/B* ve *Smr* dezenfektan direnç genlerinin multipleks PCR ile belirlenmesi ve diğer antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılıkların araştırılması. [Bildiri Sunumu] 6. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Antalya, 503-504.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards [CLSI]. (2024). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 34th Edition, CLSI Supplement M100*, Clinical and Laboratory Standards Institute.
- NNIS System (2003). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *American journal of infection control*, 31(8), 481–498. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.09.002>

- Nogrady, N., Toth, A., Kostyak, A., Paszti, J., Nagy, B. (2007). Emergence of multidrug-resistant clones of *Salmonella Infantis* in broiler chickens and humans in Hungary. *J Antimicrob. Chemother.* 60: 645-648.
- Noguchi, N., Nakaminami, H., Nishijima, S., Kurokawa, I., So, H., & Sasatsu, M. (2006). Antimicrobial agent of susceptibilities and antiseptic resistance gene distribution among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from patients with impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *Journal of clinical microbiology*, 44(6), 2119–2125. <https://doi.org/10.1128/JCM.02690-05>
- Özyurt M., Haznedaroğlu T., Baylan O., Hoşbul T., Ardiç N. & Bektöre B. (2010). Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi*, 24(3):124-9.
- Özyurt, M., (2000). Dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri, *Klimik Derg.*, 13,41-48.
- Paniagua-Contreras, G. L., Monroy-Pérez, E., Vaca-Paniagua, F., Rodríguez-Moctezuma, J. R., Negrete-Abascal, E. & Vaca, S. (2014). Implementation of a novel in vitro model of infection of reconstituted human epithelium for expression of virulence genes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheter-related infections in Mexico. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 13, 6. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-6>
- Pérez, A., Poza, M., Fernández, A., Fernández, M.delC., Mallo, S., Merino, M., Rumbó-Feal, S., Cabral, M. P., & Bou, G. (2012). Involvement of the AcrAB-TolC efflux pump in the resistance, fitness, and virulence of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(4), 2084–2090. <https://doi.org/10.1128/AAC.05509-11>
- Poole K. (2002). Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *Journal of applied microbiology*, 92 Suppl, 55S–64S.
- Prag, G., Falk-Brynhildsen, K., Jacobsson, S., Hellmark, B., Unemo, M. & Söderquist, B. (2014). Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant resistance genes among clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 122(10), 961–967. <https://doi.org/10.1111/apm.12239>
- Radmehr, M., Moghbeli, M., & Ghasemzadeh, H.M., Azimian, A. & Belkum, A.v. (2023). High prevalence of antiseptic resistance encoding genes and reduced phenotypic antiseptic susceptibility among antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Jundishapur Journal of Microbiology*.16. 10.5812/jjm-135911.
- Rasheed, N.A., Hussein, N.R., (2021). *Staphylococcus aureus*: an overview of discovery characteristics, epidemiology, virulence factors and antimicrobial sensitivity. *Eur J Mol Clin Med* ; 8(3), 1160-1183.
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heuer, O. E., Kahlmeter, G., Kruse, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J. M., Segovia, C., Sigauque, B., Tacconelli, E., Wellington, E. & Vila, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: science for

- intervention. *New microbes and new infections*, 6, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
- Ryan, M. P., O'Dwyer, J., & Adley, C. C. (2017). Evaluation of the Complex Nomenclature of the Clinically and Veterinary Significant Pathogen *Salmonella*. *BioMed research international*, 2017, 3782182. <https://doi.org/10.1155/2017/3782182>
- Saka, E., (2017). *Manda sütü ve ürünlerinden Staphylococcus aureus'un izolasyonu ve enterotoksin genlerinin belirlenmesi*, [Yayınlanmamış Doktora Tezi], Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Sathiyamurthy, S., Banerjee, J., & Godambe, S. V. (2016). Antiseptic use in the neonatal intensive care unit - a dilemma in clinical practice: An evidence based review. *World journal of clinical pediatrics*, 5(2), 159–171. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i2.159>
- Shafaati, M., Boroumand, M., Nowroozi, J., Amiri, P., & Kazemian, H. (2016). Correlation Between *qacE* and *qacEA1* Efflux Pump Genes, Antibiotic and Disinfectant Resistant Among Clinical Isolates of *E.coli*. *Recent patents on anti-infective drug discovery*, 11(2), 189–195. <https://doi.org/10.2174/1574891X11666160815094718>
- Shamsudin, MN., Alreshidi, MA., Hamat, RA., Alshrari, AS., Atshan, SS. & Neela, V., (2012). High prevalence of *qacA/B* carriage among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Malaysia. *J Hosp Infect*;81(3):206-208.
- Singh, S., Singh, S. K., Chowdhury, I., & Singh, R. (2017). Understanding the mechanism of bacterial biofilms resistance to antimicrobial agents. *The Open Microbiology Journal*, 11, 53–62. <https://doi.org/10.2174/1874285801711010053>
- Smith, K., Gemmell, C.G., & Hunter, I.S., (2008). The association between biocide tolerance and the presence or absence of *qac* genes among hospital-acquired and community-acquired MRSA isolates. *J Antimicrob Chemother*;61(1):78-84.
- Spellberg, B., & Gilbert, D. N. (2014). The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59 Suppl 2(Suppl 2), S71–S75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu392>
- Stapleton, P. J., Lundon, D. J., McWade, R., Scanlon, N., Hannan, M. M., O'Kelly, F., & Lynch, M. (2017). Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates and comparison with antibiotic consumption data over 10 years, 2005-2014. *Irish journal of medical science*, 186(3), 733–741. <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1538-z>
- Stefani, S., & Goglio, A. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14 Suppl 4, S19–S22. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.009>
- Şenel, Y. & Başoğlu, F. (2002). Gıda işletmelerinde kullanılan bazı dezenfektanların mikroorganizmalar üzerine etkisi. *Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi*, (16),105-115.

- Temiz, H., Özbek, E., Vural D.G. & Özekinci, T., (2015). Klebsiella izolatlarının antimikrobiyal direnç oranlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi*, 45(2):68-74. doi:10.5222/TMCD.2015.068
- Terzi, H.A., Karakeçe, E. & Çiftci, İ.H., (2013). *Klebsiella spp.* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2)68-71.
- Threlfall, E.J. (2000). Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104-a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemothe.* 46: 7-10.
- Threlfall, E.J., Ward, L.R. & Rowe, B. (1999). Resistance to ciprofloxacin in nontyphoidal *Salmonellas* from humans in England and Wales - the current situation. *Clin Microbiol Infect.* 5:130-134.
- Töreci, K. (2003). Kinolonlar dışında nükleik asit sentezini ve stoplazma zarını etkileyen antibakteriyeller. *Aknem derg*, 17(3), 212-215.
- Tunçoğlu, E., Yenişehirli, G. & Bulut, Y. (2009). Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Dergisi*, 23(2),54-58.
- Ustaçelebi Ş, 1999, *Temel ve Klinik Mikrobiyolojisi*, Güneş Kitabevi, Ankara, 975-7467-77-4.
- Uyanık, M.H., Hancı, H., Yazgı, H. & Karameşe, M. (2010). Kan Kültürlerinden Soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarında GSBL Sıklığı ve Ertapenem Dahil Çeşitli Antibiyotiklere İn-Vitro Duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 24(2), 86-91
- Ünal S ve Akhan S. (1996). Stafilocok İnfeksiyonları. Editörler: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları. Birinci baskı, İstanbul: Nobel kitapevleri,: 773-81.
- Ünal S. (1996). Stafilocoklarda metisilin direnç mekanizmaları. *Flora*;1:14-7
- Ünal Turhan, E., & Erginkaya, Z. (2019). Bakteriyel Biyofilmlerdeki Antimikrobiyel Direnç Mekanizması. *Akademik Gıda*, 17(1), 131-139. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.544978>
- Vijayakumar, R., Sandle, T., Al-Aboody, M. S., AlFonaison, M. K., Alturaiki, W., Mickymaray, S., Premanathan, M. & Alsagaby, S. A. (2018). Distribution of biocide resistant genes and biocides susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* - A first report from the Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of infection and public health*, 11(6), 812-816. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.011>
- Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, Giske CG, Naas T, Carattoli A, Martínez-Medina M, Bosch J, Retamar P, Rodríguez- Baño J, Baquero F, Soto SM. (2016). *Escherichia coli*: an old friend with new tidings.

FEMS Microbiol Rev. 1;40(4):437-463. doi: 10.1093/femsre/fuw005. PMID: 28201713.

- Vila, J., Marti, S., & Sanches-Cespedes, J. (2007). Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 59(6), 1210–1215. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl509>
- Wang, J. T., Sheng, W. H., Wang, J. L., Chen, D., Chen, M. L., Chen, Y. C. & Chang, S. C. (2008). Longitudinal analysis of chlorhexidine susceptibilities of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates at a teaching hospital in Taiwan. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 62(3), 514–517. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn208>
- Wassenaar, T.M., (2005). Veteriner hekimliğinde antimikrobiyal ajanların kullanımı ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Mikrobiyolojide Kritik İncelemeler*, 31 (3), 155-169.
- Weber, D. J., Rutala, W. A., & Sickbert-Bennett, E. E. (2007). Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(12), 4217–4224. <https://doi.org/10.1128/AAC.00138-07>
- Wieland, N., Boss, J., Lettmann, S., Fritz, B., Schwaiger, K., Bauer, J., & Hölzel, C. S. (2017). Susceptibility to disinfectants in antimicrobial-resistant and -susceptible isolates of *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from poultry-ESBL/AmpC-phenotype of *E. coli* is not associated with resistance to a quaternary ammonium compound, DDAC. *Journal of applied microbiology*, 122(6), 1508–1517. <https://doi.org/10.1111/jam.13440>
- Wu, G., Yang, Q., Long, M., Guo, L., Li, B., Meng, Y., Zhang, A., Wang, H., Liu, S., & Zou, L. (2015). Evaluation of agar dilution and broth microdilution methods to determine the disinfectant susceptibility. *The Journal of antibiotics*, 68(11), 661–665. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.51>
- Yavari, L. (2012). Antibiotic resistance in *Salmonella enterica* and the role of animal and animal food control. *A Literature Review of and USA*. doi: [10.13140/RG.2.1.1111.2803](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1111.2803)
- Yener, B., Akçelik, N., Şanlıbaba, P. & Akçelik, M. (2012). Çoklu İlaç Dirençli *Salmonella* Suşlarının Tanısı. *Türk Hijyen Ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 69(4), 201-212.
- Yuan, Q. B., Guo, M. T. & Yang, J. (2015). Fate of antibiotic resistant bacteria and genes during waste water chlorination: implication for antibiotic resistance control. *PloS one*, 10(3), e0119403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119403>
- Zhang, Y., Zhao, Y., Xu, C., Zhang, X., Li, J., Dong, G., Cao, J., & Zhou, T. (2019). Chlorhexidine exposure of clinical *Klebsiella pneumoniae* strains leads to acquired resistance to this disinfectant and to colistin. *International journal of antimicrobial agents*, 53(6), 864–867. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.012>

- Zmantar, T., Koudhi, B., Miladi, H. & Bakhrouf, A., (2011). Detection of macrolide and disinfectant resistance genes in clinical *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *BMC Research Notes*, 4:453.
- Zou, L., Meng, J., McDermott, P. F., Wang, F., Yang, Q., Cao, G., Hoffmann, M., & Zhao, S. (2014). Presence of disinfectant resistance genes in *Escherichia coli* isolated from retail meats in the USA. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 69(10), 2644–2649. <https://doi.org/10.1093/jac/dku197>