

Hayvanlarda klinik vakalardan izole edilmiş çoklu antibiyotik direnci bulunan bakterilerde dezenfektan dirençliliği

Cengiz Karataş¹ , Oktay Keskin^{2*} 

^{1,2} Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 05.09.2025, Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2025

Özet: Bu çalışmada, inek, koyun, köpek ve kanatlılarda mastitis, pnömoni, deri apsesi, otitis eksterna, perihepatitis, perikarditis klinik vakalarından ve insan gıdalarından izole edilmiş çoklu antibiyotik dirençli (MDR) bakterilerde dezenfektan direnç genlerinin varlığının araştırılması ve pozitif bulunan izolatlarda gen ile ilişkili dezenfektanlar için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada 10 *Staphylococcus aureus*, 22 *Escherichia coli*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Klebsiella pneumoniae* ve 3 *Salmonella* serovarı (*S. Kentucky*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*) olmak üzere toplam 44 izolat kullanıldı. Dezenfektan direnç genleri *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacH*, *qacI* ve *acrA*, multipleks PCR yöntemi ile iki ayrı grup hâlinde araştırıldı. Antibiyotik duyarlılık testlerinde, *E. coli* izolatları 5–13, *P. aeruginosa* 3–8, *K. pneumoniae* 7–12 ve *S. aureus* 5–12 farklı antibiyotiğe dirençli bulundu. *Salmonella* izolatlarının tümü 7 antibiyotiğe direnç gösterdi. Toplam 14 antibiyotik için belirlenen direnç oranları %0–100 arasında değişti. Multipleks PCR sonuçlarına göre *qacG*, *qacI*, *qacE*, *acrA*, *qacC/D* ve *qacH* genleri tüm izolatlarda negatifti. Sadece *E. coli* izolatlarının 7'si *qacΔE* geni, 13'ü ise *qacA/B* geni yönünden pozitif bulundu. *qacΔE* geni pozitif örneklerin tamamında *qacA/B* geni de tespit edildi. Direnç genleri pozitif izolatlarda MİK değerleri, benzalkonyum klorür için 32–128 mg/L, klorheksidin glukonat için 2–32 mg/L olarak belirlendi. Sonuç olarak, MDR bakterilerde dezenfektan ve antibiyotik direnci ilişkisi Tek Sağlık kapsamında büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, biyosit ve dezenfektan direnç durumunun, antibiyotik direnci farkındalığıyla birlikte değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir. Özellikle *E. coli*'de saptanan *qacΔE* ve *qacA/B* genleri, dezenfektan direnci ile antibiyotik direnci arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Bulgular, enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesi ve çapraz direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması açısından değerli veriler sunmaktadır. Gelecekte farklı bakteri türleri, izolasyon kaynakları ve biyositler üzerinde yapılacak çalışmalar, direnç profilinin kapsamlı şekilde değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Dezenfektan direnci, MDR bakteri, MİK, PCR, Tek Sağlık.

Disinfectant resistance in multiple antibiotic-resistant bacteria isolated from clinical cases in animals

Abstract: This study investigated the presence of disinfectant resistance genes in multidrug-resistant (MDR) bacteria isolated from clinical cases. A total of 44 isolates were analyzed, including 10 *Staphylococcus aureus*, 22 *Escherichia coli*, 6 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, and 3 *Salmonella* serovars (*S. Kentucky*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*). The disinfectant resistance genes *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacΔE1*, *qacG*, *qacH*, *qacI*, and *acrA* were assessed using multiplex PCR in two separate groups. Antibiotic susceptibility testing showed that *E. coli* isolates were resistant to 5–13, *P. aeruginosa* to 3–8, *K. pneumoniae* to 7–12, and *S. aureus* to 5–12 antibiotics, while all *Salmonella* isolates were resistant to seven antibiotics. Resistance rates across the 14 tested antibiotics ranged from 0% to 100%. Multiplex PCR results revealed that *qacG*, *qacI*, *qacE*, *acrA*, *qacC/D*, and *qacH* were negative in all isolates. Only *E. coli* isolates carried *qacΔE* (7 isolates) and *qacA/B* (13 isolates), with all *qacΔE*-positive isolates co-harboring *qacA/B*. Minimum inhibitory concentrations (MICs) for gene-positive isolates ranged from 32–128 mg/L for benzalkonium chloride and 2–32 mg/L for chlorhexidine gluconate. In conclusion, disinfectant and antibiotic resistance in MDR bacteria is highly relevant within the One Health framework. The presence of *qacΔE* and *qacA/B* genes in *E. coli* indicates a potential link between disinfectant and antibiotic resistance. These findings provide critical insights for infection control strategies and understanding cross-resistance mechanisms. Future studies on diverse bacterial species, isolation sources, and disinfectants are needed to fully characterize resistance profiles and inform effective control measures.

Keywords: Disinfectant resistance, MDR bacteria, MIC, One Health, PCR.

Açıklama: Birinci yazarın aynı isimli yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

Yazışma adresi / Correspondence: Oktay Keskin, Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye e-posta: okeskin@harran.edu.tr

ORCID IDs of the authors: ¹0009-0002-9985-6126 • ²0000-0002-5977-7872

Giriş

Antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı hem insan hem de hayvan sağlığı için tehdit oluşturan dirençli bakterilerin çoğalmasına 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. Enfeksiyöz etkenlerde dezenfektanlara karşı gelişen direnç, hastane ve hayvancılık ortamlarında enfeksiyon kontrolünü zorlaştırarak halk sağlığını ve gıda güvenliğini tehdit edebilmektedir.

Antibiyotik direnç faktörlerinin gelişiminde, insan ve hayvanların çevresel ortamı ortak kullanması başlıca etkenlerden biridir. Özellikle bilimsel çalışmaların yapıldığı laboratuvar ortamları, hayvan barınakları, Veteriner hekim klinikleri, mezbahaneler ve insanlar için tanı, tedavi ve yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu hastane ve sağlık kuruluşlarının oldukları ortamlar tanı ve tedavi dışında mikroorganizmalar için 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 (Morrisey ve ark., 2019; Roca ve ark., 2015). Bu nedenle direnç sorununa Tek Sağlık yaklaşımı büyük önem taşımaktadır.

Patojenik bakteriler arasında gerçekleşen yatay ve dikey gen transferi antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı dirençli türlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. 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 ve Gilbert, 2014). İnsan ve hayvanlarda enfeksiyonlara yol açan çoklu antibiyotik direncine sahip bakteriyel etkenlerin başında *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* ve *Salmonella* spp. gibi patojenler gelmektedir.

Dezenfeksiyon, cansız nesne ve maddeler üzerinde hastalık yapabilme potansiyeline sahip mikroorganizmaların etkisiz hale getirilmesi işlemidir. Dezenfektanların mikroorganizmalara karşı kullanımının, insanlık tarihi kadar eski olduğu, antik Mısır'da, yaraların bal ve reçine gibi maddelerle temizlendiği bilinmektedir. Modern anlamda ise dezenfeksiyon uygulamaları 19. yüzyılda başlamış ve

günümüzde dezenfektanların tıbbi uygulamalarda kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır (Eryılmaz ve Akın, 2008).

Bakterilerde *qac* (quaternary ammonium compound) genleri, kuaterner amonyum bileşiklerine ve diğer antiseptiklere karşı direnç sağlayan dışı atım 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 ve ark., 2015). Gram-negatif bakterilerde ise farklı *qac* genleri tanımlanmıştır. Özellikle *qacE* ve varyantı *qacED1* 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 ve ark., 2023b). MDR *Salmonella* izolatlarında yapılan çalışmalarda da *qacED1* geninin yaygın olduğu bildirilmiştir (Chuanchien ve ark., 2007; Chen ve ark., 2023),

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

Antibiyotik direncinin yaygınlaşması sonrasında *S. aureus*, *P. aereginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp. gibi farklı bakterilerde dezenfektan direncinden sorumlu olduğu bilinen birçok gen bölgesi moleküler olarak araştırılmış ve farklı oranlarda pozitif sonuçlar bildirilmiştir (Chen ve ark., 2020; Chen ve ark., 2023; Guo ve ark., 2015; Habibollah-Pourzereshki ve ark., 2020; Ibrahim ve ark., 2019; Shafaati ve ark., 2016; Vijayakumar ve ark., 2018; Zhang et al, 2019). Bu çalışmada, Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan ve daha önceden inek, koyun, köpek ve kanatlılarda mastitis, pnömoni, deri apsesi, otitis eksterna, perihepatitis, perikarditis klinik vakalarından ve insan gıdalarından izole edilmiş çoklu antibiyotik dirençli (MDR) bakterilerde *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacDE1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA*

dezenfektan direnç genlerinin varlığının PCR yöntemiyle araştırılması ve pozitif bulunan izolatlarda benzalkonyum klorür ve klorhekzidin glukonat için MİK değerlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Kullanılan bakteri izolatları

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 Dalı'na teşhis amacıyla gönderilen örneklerden 2020-2024 yılları arasında izole edilmiş ve %10 gliserinli Tryptone Soy Broth (TSB-Himedia, Hindistan) içerisinde -80°C'de kültür koleksiyonunda muhafaza edilen izolatlar kullanıldı. MDR olarak kaydedilmiş izolatlardan 10 adet *S. aureus*, 22 adet *E. coli*, 6 adet *P. aeruginosa* ve 3 adet *K. pneumoniae* ve birer adet *S. Kentucky*, *S. Typhimurium*, *S. Infantum* olmak üzere toplamda 44 adet izolat seçilerek çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmada kullanılan izolatların orijinleri

	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Salmonella spp.</i>
İnek Mastitis	5	3	2		
Koyun mastitis	2	1			
Koyun pnömoni				3	
Köpek Deri Apsesi	3	2	2		
Köpek Otitis eksterna			2		
Tavuk Perikarditis, Perihepatitis		16			
İnsan Gıda					3
Toplam	10	22	6	3	3

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

Antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi

Antimikrobiyal duyarlılık testi, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü kriterlerine (CLSI, 2024) uygun olarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapıldı. Sonuçlar, ölçülen üreme önlenim alanlarının çaplarına 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), Trimetoprim/Sülfametaksazol (SXT, 1.25/23,75, 25 µg) (Oxoid, İngiltere) ticari olarak temin edildi.

Dezenfektan direnç genlerinin moleküler olarak belirlenmesi

DNA izolasyonu

Derin dondurucuda saklanan izolatları canlandırmak için Tryptic Soy Agar (TSA – Himedia, Hindistan) besiyerine ekim yapıldı ve ekim yapılan petriyeler 24 saat 37°C'de aerobik koşullarda inkübe edildiler. Besiyerinde üreyen koloniler Gram boyama yöntemi ile incelenerek saflık yönünden kontrol edildiler. Daha sonra DNA ekstraksiyonu için 1,5 ml'lik ependorfda 250 µl distile su içinde bir öze dolusu kültür süspanse edildi. Hücrelerin parçalanması ve DNA'nın açığa çıkması için, örnekler kuru ısı bloğunda (Jeiotech, ABD) 95°C'de 10 dakika tutularak ardından, 14.000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant, bakteri DNA kaynağı olarak kullanıldı.

Dezenfektan direnç genlerinin belirlenmesi için PCR amplifikasyonu

PCR amplifikasyonu, Thermo Scientific-Arktik ısı döngü cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Amplifikasyonda, kullanıma hazır multipleks PCR master miks (Qiagen, Almanya) tercih edildi. Tablo 2'de belirtilen primerlerin tamamı, Sentebiolab-Türkiye firmasından temin edilerek her bir primer

ana stoğu 100 pmol/µl olacak şekilde sulandırıldı. Daha sonra her bir primerden 10 pmol oligonükleotid içeren primer stok karışımları hazırlandı. Bu karışımlar, 1. Grup ve 2. Grup primer ana stokların her birinden 20 µl alınarak ve böylece toplamda elde edilen 160 µl primer ön karışımının üzerine 40 µl su ilave edilmesi sonucunda 200 µl toplam hacimde her bir grup için oluşturuldu ve analizlerde kullanıldı.

Çalışmada, dezenfektan direnci ile ilgili olan 8 farklı gen bölgesi araştırıldı. Bu amaçla belirlenen primerlerin ürün ağırlıkları (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 multiplex 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 µl Master miks, 2,5 µl primer miksinden ilave edildikten sonra karışıma 9 µl su ve son olarak templey DNA 1 µl ilave edilerek toplam hacim oluşturuldu.

Tablo 2. Çalışmada araştırılan direnç genlerinin belirlenmesi için kullanılan primerler

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

PCR reaksiyonu amplifikasyon için ısı 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.

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 jeli 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.

Mikrodilüsyon yöntemi ile dezenfektan direncinin belirlenmesi

Mikrodilüsyon yöntemi ile incelenen dezenfektanların MİK değerleri CLSI (CLSI, 2024) tarafından bildirilen yöntemle yapıldı. Testler U tabanlı 96 gözlü ve kapaklı steril mikroplyetler (Thermo Fisher- USA)

kullanılarak gerçekleştirildi. MİK değerleri belirlenecek olan dezenfektanların konsantrasyon aralığı 0,125–1024 mg/L olacak şekilde 10 gözde Mueller-Hinton broth (Himedia, Hindistan) ile 2 katlı olarak sulandırıldı. Bakteriyel süspansiyonun hazırlanması için öncelikle TSA'ya ekilen ve bir gece inkübe edilen kültürlerden alınan 3-5 koloni ile, 3 ml %0,9 FTS içinde McFarland 0.5 standart bulanıklığına eşdeğer olacak şekilde süspansiyon edildi. Daha sonra hazırlanan bu süspansiyonlar test için Mueller-Hinton broth ile 1/100 oranında sulandırılarak her bir kuyucuğa 50 µl (inokulumun son yoğunluğu 10⁵ CFU/ml) eklendi. Mikroplyette 11 nolu kuyucuklar negatif kontrol ve 12 nolu kuyucuklar ise pozitif kontrol olarak kullanıldı. Negatif kontrol kuyucuklarına sadece Mueller-Hinton broth, pozitif kontrol kuyucuklarına ise Mueller-Hinton broth ve inokulum eklendi. Daha sonra mikroplyetin 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.

Bulgular

Çalışmada test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre %0-100 arasında dirençlilik belirlendi (Tablo 3). Antibiyotik duyarlılıkları araştırılan 22 *E. coli*'nin 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 ikisi 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 (Tablo 4).

Tablo 3. Çalışmada test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre belirlenen dirençlilik oranları

Test edilen antibiyotikler için bakteri türlerine göre belirlenen dirençlilik oranları (%)														
	PEN	IMP	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

Tablo 4. Çalışmada kullanılan izolatların antibiyotik duyarlılık/dirençlilik durumları

İzolat	PEN	İMP	MAR	AM	T	E	SP	ENR	CN	TY	AMC	CRO	S	SXT	R(n)
Ec 1	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Red	11
Ec 2	Red	Green	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Red	7
Ec 3	Red	Green	Green	Red	Red	Blue	Red	Blue	Green	Red	Blue	Green	Red	Green	6
Ec 4	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 5	Red	Green	Green	Red	Red	Blue	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	7
Ec 6	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Blue	Red	Red	Red	Blue	11
Ec 7	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	13
Ec 8	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 9	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 10	Red	Green	Blue	Red	Red	Blue	Red	Red	Red	Red	Blue	Green	Red	Red	9
Ec 11	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 12	Red	Green	Green	Red	Red	Blue	Red	Blue	Green	Red	Blue	Green	Red	Green	6
Ec 13	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Blue	Green	Red	Red	10
Ec 14	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 15	Red	Green	Green	Red	Red	Blue	Red	Blue	Red	Red	Blue	Green	Red	Red	8
Ec 16	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Blue	Green	Red	Red	10
Ec 17	Red	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Blue	Green	Red	Blue	Green	Blue	Green	6
Ec 18	Red	Green	Green	Red	Red	Blue	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Red	7
Ec 19	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Red	10
Ec 20	Red	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Blue	Green	Red	Green	Green	Red	Green	7
Ec 21	Blue	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Green	5
Ec 22	Blue	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Red	Green	5
Pa 1	Red	Green	Blue	Red	Blue	Red	Red	Red	Green	Red	Blue	Green	Green	Green	8

İzolot	PEN	İMP	MAR	AM	T	E	SP	ENR	CN	TY	AMC	CRO	S	SXT	R(n)
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

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

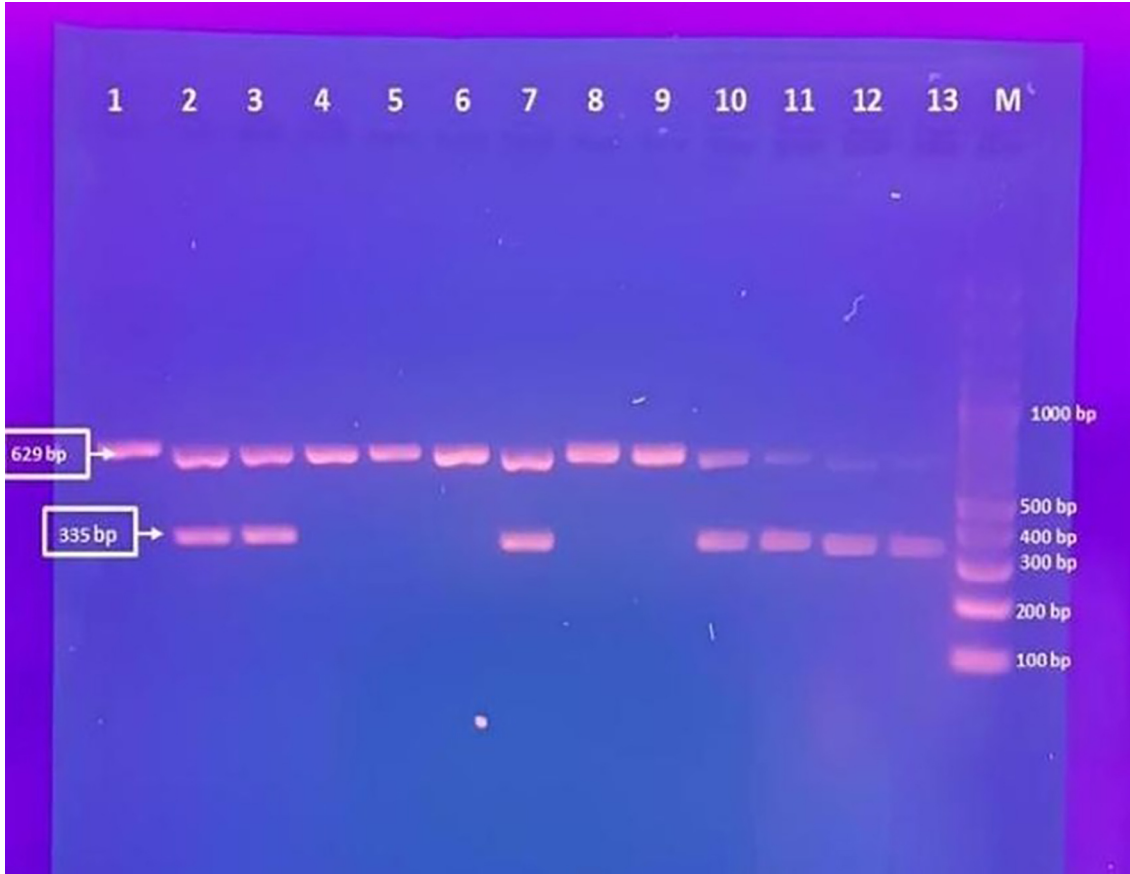
PEN: Penisilin, **İMP:** İmipenem, **MAR:** Marbofloksasin, **AM:** Ampisilin, **T:** Oksitetrasiklin, **E:** Eritromisin, **SP:** Spiramisin, **ENR:** Enrofloksasin, **CN:** Gentamisin, **TY:** Tylosin, **AMC:** Amoksisilin/Klavulonik asit, **CRO:** Seftriakson, **S:** Streptomisin, **SXT:** Trimethoprim/Sülfametaksazol,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

■ Dirençli ■ Orta Duyarlı ■ Duyarlı

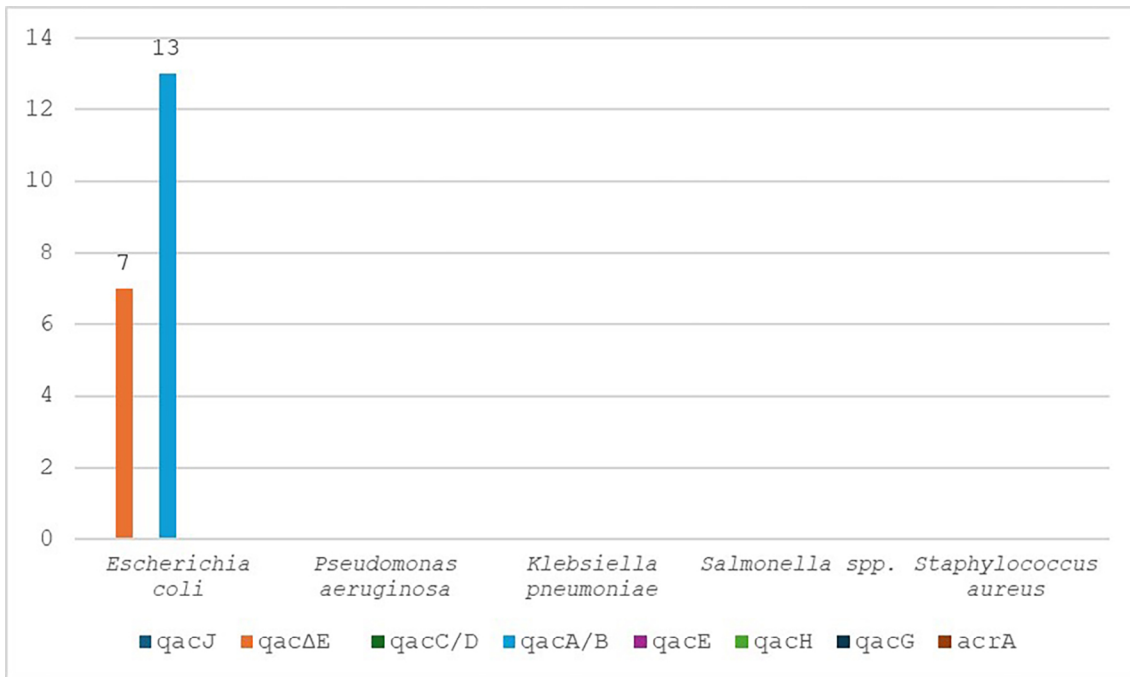
Yapılan iki farklı multipleks PCR sonucunda birinci grupta yer alan *qacG* (275 bp), *qacJ* (306 bp), *qacE* (350 bp), *acrA* (567 bp) genlerinin hiçbirisi pozitif olarak saptanamazken, ikinci grupta yer alan *qacC/D* (249 bp) ve *qacH* (295 bp) genleri ise, çalışılan izolatların tamamında negatif olarak tespit edildi. İncelenen 44 izolattan sadece *E. coli* suşlarında *qacΔE* (335 bp) geni 7 (%15.9) izolatta pozitif olarak saptanırken, *qacA/B* (629 bp) geni ise 13 (%29.5) izolatta pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 1). *qacΔE*

(335 bp) geni pozitif bulunan 7 örneğin tamamı *qacA/B* (629 bp) geni ile görüldü. Geriye kalan 6 örnekte ise sadece *qacA/B* (629 bp) geni tespit edildi (Şekil 2).

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 Şekil 3'te, klorhekzidin glukonat için Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 1. *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 2. Araştırılan dezenfektan direnç genlerinin test edilen bakterilerde bulunma sayıları.

Şekil 3. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların benzalkonyum klorür için MİK değerleri

BK (mg/L)	EC 1	EC 3	EC 4	EC 5	EC 6	EC 7	EC11	EC12	EC13	EC14	EC17	EC18	EC19
256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
32	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

BK: Benzalkonyum klorür; NK: Negatif Kontrol; PK: Pozitif Kontrol; EC: *Escherichia coli*

■ Sadece *qacA/B* pozitif izolat; ■ *qacA/B* ve *qacΔE* pozitif izolat

Şekil 4. Dezenfektan direnç geni/genleri taşıyan izolatların klorheksidin glukonat için MİK değerleri

KHG (mg/L)	EC 1	EC 3	EC 4	EC 5	EC 6	EC 7	EC11	EC12	EC13	EC14	EC17	EC18	EC19
256	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
8	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
4	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PK	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

KHG: Klorheksidin glukonat; NK: Negatif Kontrol; PK: Pozitif Kontrol; EC: *Escherichia coli*

■ Sadece *qacA/B* pozitif izolat; ■ *qacA/B* ve *qacΔE* pozitif izolat

Tartışma ve Sonuç

Mikroorganizmalar da diğer canlılar gibi yaşamsal faaliyetlerinden dolayı uygun beslenme ortamlarında çoğalarak varlıklarını sürdürmektedirler. İnsan ve hayvanlarda hastalık oluşturan ortamdaki patojen mikroorganizmalara karşı dezenfektanlar ve tedavi amacıyla antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Patojen mikroorganizmalar, gıda güvenliği, artan ev hayvanı sayıları, zoonotik hastalıklar gibi faktörler nedeniyle insan ve hayvan sağlığı açısından önemlidirler. Öte yandan, çevresel ortamlarda bulunan

bakterilere de bu direncin aktarılabilmesi direncin yaygınlaşması açısından tek sağlık kapsamında önemli yer tutar (Şenel ve Başoğlu, 2002).

Bu çalışmanın amacı, çoklu antibiyotik direncine sahip bakterilerde dezenfektan direnç genlerinin varlığını ortaya koymak ve antibiyotik direnç profilleri ile olası ilişkilerini değerlendirmektir. Ayrıca çalışma kapsamında, dezenfektan direnç geni taşıyan izolatlarda bu genlerin direnç sağlayabileceği dezenfektanlar için MİK değerini belirlemek de bir diğer hedefi oluşturmaktadır. Çalışmada MDR

olarak belirlenen farklı cinslerde yer alan toplam 44 izolat kullanılmıştır. Çalışmada bu bakteriler için, test edilen 14 antibiyotiğe yönelik direnç oranlarının %0 ile %100 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu sonuçlar diğer araştırmacıların (Akgeyik, 2018; Alanlı ve ark., 2021; Altunay ve ark., 2019; Bozkır ve ark., 2020; EFSA and ECDC, 2016; Kahraman ve ark., 2017; Kahraman ve ark., 2024) sonuçları ile karşılaştırıldığında bazıları benzer olmasına rağmen, bazı sonuçların ise 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.

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 multiplex PCR ile araştırıldı.

Bakterilerde bulunabilen *qacA* ve *qacB* genleri, antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç sağlayan efluks pompası proteinlerini kodlamaktadır. Bu proteinler, özellikle kuarterner 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. Örneğin yapılan bir çalışmada (Bes ve ark., 2021), metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarından *E. coli* c600 suşuna *qacA* geni taşıyan konjugatif bir plazmidin aktarımı başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu bulgu, *qacA/B* genlerinin *E. coli* gibi Gram negatif bakterilere yatay gen transferi yoluyla geçebileceğini ve potansiyel olarak antiseptik direnç profillerini değiştirebileceğini göstermektedir. Ancak, *E. coli*'de doğal olarak *qacA/B* genlerinin varlığına dair literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Leelaporn ve ark. (1994), setiltrimetilamonyum bromüre dirençli 40 adet klinik koagülaz negatif *Staphylococcus* suşunda çoklu ilaç direnç genlerinden *qacA* veya *qacC* ya da her iki genin mevcut olduğu ve bu genlerin plazmit üzerinde kodlandığı bildirmişlerdir. Akin ve ark., (2020) farklı coğrafyalarındaki klinik *S. aureus* izolatlarıyla yapılan çalışmalarda izolatların *qacA/B* ve/veya *qacC* genlerini taşıdıkları bildirilmiştir. Nakipoğlu ve ark. (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 ve ark. (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) MRSA suşlarına göre (%12) yüksek bulunduğunu raporlamışlardır. Bu yüksek direncin, çalışmadaki MRSA suşlarında görülen %63'lük yüksek *qacA/B* direnciyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

qacΔE geni, bakterilerde antiseptik ve dezenfektanlara karşı direnç sağlayan bir efluks proteinini kodlamaktadır. Bu protein, özellikle kuarterner amonyum bileşikleri gibi katyonik antiseptiklerin hücre dışına taşınmasını sağlayarak bakterilerin bu maddelere karşı direnç geliştirmesine neden olur (El-Tawab ve ark. 2017; Ibrahim ve ark., 2019; Wieland ve ark., 2016; Zou ve ark. 2014), Klinik *E. coli* izolatlarının ise %57.1 ve %81.4 oranında *qacΔE* geni içerdiği bildirmiştir (Chen ve ark., 2020; Shafaati ve ark., (2016). Klinik izolatların yansıra yoğun quarterner amonyum bileşiklerinin kullanıldığı piliç yetiştiriciliği ve piliç eti sektöründen %70'lere varan yaygın *qacΔE* geni varlığı (Ibrahim ve ark., 2019) ve kırmızı etlerde yapılan başka bir çalışma kapsamında izole edilmiş *E. coli* suşlarında da ilgili genin mevcut olduğu (%22.2) rapor edilmiştir (Zou ve ark., 2014). *E. coli*'de *qacΔE* geninin varlığıyla ilgili kanıtlanmış spesifik çalışmaların sınırlı olduğu raporlanmıştır. Ancak, *E. coli*'nin çeşitli direnç genleri taşıyabileceği ve bu genleri yatay gen transferi yoluyla kazanılabildiği bildirilmiştir (Ibrahim ve ark., 2019).

Diğer yandan *qacΔE1* 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 ve ark., 1989). Abuzaid ve ark. (2012), *K. pneumoniae* suşlarının BAC'ye direnci üzerine yapılan bir çalışmada, *qacΔE1* geni bakterilerin %53-87,5'inde tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* klinik izolatlarında efluks 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 ve ark. (2007), *Salmonella enterica* izolatlarında *qacΔE1*'in yaygın olduğunu (%27) göstermişler ancak hiçbirinde *qacE* saptanmadığını

rapor etmişlerdir. Araştırmacılar *qacEΔ1* pozitif olan 23 izolatta (%70) *intl1* genini göstermişlerdir. Chen ve ark. (2023PCR), *Salmonella* izolatlarının %36,7'si, %26,7'si ve %33,3'ü sırasıyla *intl1*, *sull* ve %33,3'ü *intl1*, *sull* ve *qacEΔ1* taşıdığını ve bunların çoğunun (%81,8) MDR olarak saptandığını bildirmişlerdir.

Kuznetsova ve ark., (2025) tarafından nozokomiyal *K. pneumoniae* suşlarında çeşitli efluks pompa genlerinin prevalansı yüksek bulunmuştur. Araştırmaya göre suşların %87,7'sinde *cepA* ve *ac-rAB*, %82,5'inde *oqxB*, %77,2'sinde *oqxA*, %47,4'ünde *qacEΔ1* ve %42,1'inde *qacE* genleri tespit edilmiştir.

Radmehr ve ark. (2023), çalışmalarında *P. aeruginosa* izolatlarını çoğu yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarından izole etmişlerdir (n = 43, %61,4). Bu izolatların ilaç direnci ve MDR fenotipleri sırasıyla %20 ve %12,6 oranında tespit edilmiştir. İncelenen 70 izolatın 53'ünde (%75,7) en az bir direnç genin varlığını raporlamışlar; bunların 11'inin (%20,7) yalnızca *qacEΔ1* genini, yedisinin (%13,2) 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 izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kazama ve ark. (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 ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada, Eppendorf Üniversitesi'de (Hamburg-Almanya) klinik örneklerden izole edilmiş bakterilerde direnç geni ve dezenfektan (benzalkonyum klorür ve setiltrimetilamoniyum bromür) duyarlılığı (MİK) araştırılmış ve 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 ve ark., (2014), 2010-2012 yılları arasında Tahran ve İshafan'da (İran) bulunan hastanelerin yanık ünitelerinden toplanan 83 *P. aeruginosa* ve 5 *Acinetobacter baumannii* izolatında *qacE* ve *qacEΔ1* antiseptik direnç genlerinin varlığı PCR ile belirlenmiştir. Çalışma sonucunda *P. aeruginosa* izolatlarının yarısında, *A. baumannii* izolatlarının ise %40'ında *qacE* geninin, tüm izolatların %80'den

fazlasında ise *qacEΔ1* bulunduğunu rapor etmişlerdir. Enany ve ark. (2023) broylerlerden izole edilen *E. coli* izolatlarının dezenfektan direnciyle ilişkili genler için PCR ile, *qacEΔ1*(8/10), *qacCD* (2/10) ve *qacA/B* (2/10) olarak pozitif bulmuşlardır. Gülbudak ve ark., (2023a) karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacEΔ1* gen sıklığını oldukça yüksek bulmuşlar ve bu bulgunun test edilen izolatlarda potansiyel biyosit direnci olabileceğini gösterdiğine dikkat çekmişlerdir.

Bazı araştırmacılar (Wieland ve ark., 2016; Zou ve ark. 2014), klinik *E. coli* izolatlarının %57.1-%81.4 oranlarında *qacE* geni içerdiği bildirmişlerdir. Klinik izolatların yanısıra yoğun quaterner amonyum bileşiklerinin kullanıldığı piliç yetiştiriciliği sektöründen %70'lere varan yaygın *qacE* 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 (İbrahim ve ark., 2019). Biçer (2022) klinik örneklerden izole edilen farklı cinslerden 40 izolatı incelediği araştırmasında 6 (%15) izolatta (*E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*) *qacEΔ1* geni tespit ettiğini, fakat izolatların hiçbirinde *qacA/B*, *qacC/D*, *qacE*, *qacEΔ1*, *qacG*, *qacH*, *qacJ* ve *acrA* genlerini saptayamadığını rapor etmiştir.

Sunulan bu çalışmada *qacE* geni 7 izolatta (%15.9) pozitif olarak saptanırken *qacA/B* geni ise 13 izolatta (%29.5) pozitif olarak değerlendirildi. *qacE* 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 belirtirse 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 ve ark., 2012; Chen ve ark., 2020; Guo ve ark., 2015; Kazama ve ark., 1998; Leelaporn ve ark., 1995; Shafaati ve ark., 2016), yanında tespit edilemeyen çalışmalar da (Kücken ve ark., 2000; Liu ve ark., 2017; Vijayakumar ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2019) 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 kuarterner amonyum bileşikleri ve klorheksidin glukonat gibi çeşitli biyosidal ajanlar, hastanelerde ve sağlık tesislerinde gerek yüzeylerin dekontaminasyonunu gerekse personelin el antisepsisi yoluyla hastane enfeksiyonlarının kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır (Shamsudin ve ark., 2012; Smith ve ark., 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 ve ark., 2011; Zmantar ve ark., 2011). İran'da yapılan bir çalışmada, bir hastaneden 6 ay süreyle hastane enfeksiyonu olduğu şüphelenen 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 ve ark., 2016). Hastane ortamında 2014-2015 yılları aralığında izole edilen 51 adet karbepenem direnci *Acinetobacter baumannii* izolatı ile yapılan bir çalışmada benzalkonyum klorür ve klorheksidin izolatlar için MİK değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanarak her iki dezenfektan için 4-64 µg/L olarak bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017). Bir diğer çalışmada da araştırmacılar 44 MDR *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının benzalkonyum klorür, setrimit ve klorheksidin glukonat için MİK değerlerini 8-512 µg/mL arasında rapor edilmiştir (Vijayakumar ve ark., 2018). Biçer (2022) tarafından yapılan çalışmada 40 klinik izolat kullanılarak yapılan çalışmada 6 izolat *qacEΔ* geni yönünden pozitif bulunmuş ve pozitif olan bu *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarının benzalkonyum klorür ve klorheksimid glukonat için MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile saptanarak sırasıyla 32-256 mg/L ve 2-16 mg/L olarak bulunmuştur. Sunulan bu çalışmada, dezenfektan direnç genleri (*qacA/B* ve *qacΔE*) pozitif saptanan hayvan kökenli çoklu antibiyotik dirençli 13 *E. coli* izolatında klorheksidin glukonat ve benzalkonyum klorür için fenotipik duyarlılıkları da incelenmiş ve mikrodilüsyon yöntemi ile MİK değerleri saptanmıştır. Klorheksidin glukonat için MİK değerleri 2-32 mg/L aralığında olup; 3 izolat 2 mg/L, 5 izolat 4 mg/L, 2 izolat 8 mg/L, 1 izolat 16 mg/L ve 2 izolat 32 mg/L olarak belirlenmiştir. Benzalkonyum klorür için ise 10 izolat 32 mg/L, 2 izolat 64 mg/L ve

1 izolat 128 mg/L MİK değerleri göstermiştir. Bu değerler diğer araştırmacıların bulguları ile karşılaştırıldığında bazılarına göre yüksek, bazılarına göre düşük olduğu söylenebilir. Bu farklılıkların, gen ekspresyon düzeyi, efluks pompa aktivitesi, plazmid tipi ve bakterinin ekolojik nişi gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmada belirlen MİK değerleri Gram-negatif bakteriler için literatürde bildirilen pratik tolerans aralıkları ile karşılaştırıldığında (Klorheksidin glukonat: ~4-50 mg/L, Benzalkonyum klorür: 32-64 mg/L) çoğunlukla uyumlu olmakla birlikte, bazı izolatlar özellikle benzalkonyum klorür için yüksek tolerans sınırına yaklaşmaktadır (Maillard, 2022; Moen ve ark., 2012; Morrissey, 2014; Rozman, 2021; Rozman, 2022). Bu bulgular, *qac* gen pozitifliğinin fenotipik olarak azalmış duyarlılık ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. MDR *E. coli* izolatlarında gözlenen *qac* gen pozitifliği ve yüksek MİK değerleri, dezenfektan toleransının antibiyotik direnci ile birlikte izlenmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Buffet-Bataillon ve ark. (2012), kuarterner amonyum bileşiklerinin yaygın kullanımının, bakterilerde QAC efluks pompa genlerinin seçilimine yol açarak dezenfektan ve antibiyotik direncinin birlikte artmasına neden olabileceğini bildirmiştir. Özellikle *qacA/B* ve *qacΔE* genleri, kuarterner amonyum bileşikleri gibi katyonik yüzey aktif maddelere karşı direnç geliştiren efluks pompa sistemleri ile ilişkilidir ve bu genlerin, β-laktam, aminoglikozid ve florokinolon gibi antibiyotiklere direnç genleriyle aynı plazmidlerde taşındığı gösterilmiştir (Chapman, 2003; Kuznetsova ve ark., 2025). Bu veriler, ko-direncin ve çapraz direncin genetik düzeyde bir arada bulunabileceğini desteklemektedir. Bu çalışmada da 13 izolattan 6'sında *qacA/B* geni tek bulunurken 7'sinde *qacΔE* ve *qacA/B* genlerinin birlikte var olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada 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 saptanmıştır. 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 (GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators 2024)'nda Antibiyotiğe dirençli bakterilerin 2050 yılına kadar 39 milyon kişiyi öldürebileceğinin öngörüldüğü de düşünüldüğünde, özellikle gelişmiş ülkelerde sağlık politikalarının 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, bu çalışma, hayvanlarda klinik vakalardan izole edilmiş MDR bakterilerde dezenfektan direnç genlerinin varlığını ve bunların fenotipik yansımalarını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Toplam 44 izolattan seçilen 22 *E. coli*, 10 *S. aureus*, 6 *P. aeruginosa*, 3 *K. pneumoniae* ve 3 *Salmonella* (*S. Kentucky*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*) suşu incelenmiştir. Moleküler olarak PCR tekniği ile yalnızca *E. coli* izolatlarında *qacA/B* geni (%29.5, 13/44) ve *qacΔE* geni (%15.9, 7/44) pozitif bulunmuş; bu genler 7 izolatta birlikte saptanmıştır. Diğer izolatlarda ise araştırılan direnç genlerine rastlanmamıştır. Gen pozitif *E. coli* izolatlarında belirlenen MİK değerleri benzalkonyum klorür için 32–128 mg/L, klorheksidin glukonat için 2–32 mg/L arasında değişmiş, bu değerlerin literatürde bildirilen eşik düzeylerin üzerinde olduğu görülmüştür. Bulgular, *qac* gen varlığının dezenfektanlara karşı artmış toleransla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre çalışma, veteriner kaynaklı MDR *E. coli* izolatlarında *qac* genlerinin varlığını ve bu genlerin fenotipik direnç düzeyleriyle ilişkisini ortaya koyarak önemli bir özgün katkı sağlamaktadır. Ancak değerlendirme yalnızca sınırlı sayıda izolat üzerinde yapılmış olup, farklı tür ve bölgelerden daha geniş örneklemlerle çalışmalarla desteklenmesinin bilimsel katkı açısından uygun olacağı düşünülmektedir. Elde edilen veriler, dezenfektanların bilinçsiz ve tekrarlayan kullanımının MDR bakterilerde direnç seçilimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Tek Sağlık kapsamında 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, veteriner sahada doğru antibiyotik ve dezenfektan seçimi ve doğru kullanımı konusunda çalışmaların yapılmasının önemli olacağı kanısına varıldı.

Etik Beyan: Bu araştırma konusunun etik kurul denetimine tabi olmadığı Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 09/11/2023 tarih ve 2023/007-02 nolu kararında belirtilmiştir.

Teşekkür: Çalışmamızı destekleyen Harran Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederiz.

Finansal Beyan: Bu çalışma Harran Üniversitesi BAP birimince 24022 nolu yüksek lisans tez projesi ile finanse edilmiştir.

Kaynaklar

- Abuzaid A, Hamouda A, Amyes SG. (2012) *Klebsiella pneumoniae* susceptibility to biocides and its association with cepA, qacΔE and qacE efflux pump genes and antibiotic resistance. *J Hosp Infect.* 81(2), 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.03.003>
- Aggeyik M. (2018) Tavuk ve insan orijinli *Salmonella enterica* subspecies enterica serovar Infantis suşlarında antibiyotik direnç genlerinin polimeraz zincir reaksiyonları yöntemi ile araştırılması. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- 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. <https://doi.org/10.28978/nesciences.832970>
- Alanlı R, Beşirbellioğlu BA, Çelik G. (2021) Toplum kaynaklı üretilen enfeksiyon etkeni *Escherichia coli* suşlarında antibiyotik direnci. *Hitit Med J.* 3(2),1-5. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.888932>
- Altunay E, Akkan Kuzucu E, Öcal DN, Erdem G. (2019). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antimikrobiyal direnci. *Anadolu Güncel Tıp Derg.* 1(3), 63-67. <https://doi.org/10.38053/agttd.543714>
- Bes TM, Nagano DS, Marchi AP, Camilo G, Perdigão-Neto LV, Martins RR, Levin AS, Costa SF. (2021) Conjugative transfer of plasmid p_8N_qac(MN687830.1) carrying qacA gene from *Staphylococcus aureus* to *Escherichia coli* C600: potential mechanism for spreading chlorhexidine resistance. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 6;63:e82. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163082>
- Biçer E. (2022). Klinik Bakteri İzolatlarında Dezenfektan Direnç Genlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Bozkır MA, Uysal A, Arslan E. (2020) Üropatojenik *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik direnç profilleri ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) özelliklerinin değerlendirilmesi. *SÜ Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 46(2), 41-65.
- Buffet-Bataillon S, Tattevin P, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. (2012). Emergence of resistance to antibacterial agents: the role of quaternary ammonium compounds--a critical review. *Int J Antimicrob Agents*, 39(5):381-389. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.011>
- Chapman, J. S. (2003). Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51(4), 271-276. [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(03\)00044-1](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(03)00044-1)
- 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 qacΔE1 gene confers resistance to disinfectant and

- antibiotics in *Salmonella*. Int J Food Microbiol, 404, 110319. <https://doi.org/10.1016/j.jifoodmicro.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 Infect Dis, 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. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2007 Sep;38(5):855-62. PMID: 18041302.
- CLSI National Committee for Clinical Laboratory Standards (2024). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Guideline M100, 34th ed.; Clinical and Laboratory Standards Institute: Malvern, PA, USA.
- EFSA and ECDC (2024). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2021–2022. EFSA J. 22:e8583. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8583>
- El-Tawab ASA, Soad AN, Fatma IE, Ola AI. (2017) Prevalence of *eaeA* and *qacEDelta1* genes in *Escherichia coli* isolated from omphalitis in baby chicks. Benha Vet. Med. J., 32(1): 184-192.
- Enany ME, Eid S, Mohamed BA, Al-Atfeehy NM. (2023) Detection of Antibiotic and Disinfectant Resistant Genes in *E. coli* Isolated from Broilers Chickens. J Adv Vet Res. 13(10), 1977-1981.
- Eryılmaz M, Akin A. (2008) Dezenfeksiyon ve antisepsi. Ankara Ecz. Fak. Derg. 37(4), 311-331. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000510
- 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. Sci Rep. 13(1), 2692. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29817-0>
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet, 404(10459):1199-1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- 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. Pathog Glob Health. 109(4), 184–192. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000022>
- Gülbudak H, Emiroğlu E, Görgülü Y, Tezcan Ülger S, Delialioğlu N, Aslan G. (2023a) Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında *qacE*, *qacEDelta1* ve *cepA* biyosit direnç genlerinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg. 80(3): 277 – 284. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2023.44538>
- Gülbudak H, Görgülü G, Gültekin EO, Tezcan Ülger S, Delialioğlu N, Aslan G. (2023b) *Acinetobacter baumannii* izolatlarında biyosit direnç genlerinin araştırılması, Mersin Univ Sağlık Bilim Derg. 16(2), 191-199. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1196943>
- Habibollah-Pourzeshki N, Peymani A, Keshavarz-Saleh F. (2020) The emergence of quaternary ammonium compounds resistance in *Escherichia coli* isolated from Hospitals of Qazvin, Iran. Infect Disord Drug Targets. 20(4), 455–460. <https://doi.org/10.2174/1871526519666191009145825>
- Ibrahim WA, Marouf SA, Erfan AM, Nasef SA, Jakee JKE. (2019) The occurrence of disinfectant and antibiotic-resistant genes in *Escherichia coli* isolated from chickens in Egypt. Vet World, 12(1), 141–145. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.141-145>
- Kahraman EP, Karakeçe E, Erdoğan F, Uluyurt H, Köroğlu M, Çiftçi İH. (2017) *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi, 9(1), 12-18.
- Kahraman G, Duran PK, Kayabaşı E, Öksüz Ş, Çalışkan E. (2024). *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını COVID-19 pandemisi etkiledi mi? Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 54(2):118-125. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2024.26121>
- Kazama H, Hamashima H, Sasatsu M, Arai T. (1998) Distribution of the antiseptic-resistance genes *qacE* and *qacEDelta1* in Gram-negative bacteria. FEMS Microbiol Lett. 159(2), 173–178. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb12857.x>
- Kuznetsova MV, Nesterova LY, Mihailovskaya VS, Selivanova PA, Kochergina DA, Karipova MO, Valtsifer IV, Averkina AS, Starčić Erjavec M. (2025) Nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*: Sensitivity to Chlorhexidine-Based Biocides and Prevalence of Efflux Pump Genes. Int J Mol Sci. 26(1), 355. <https://doi.org/10.3390/ijms26010355>
- 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 Microbiol Lett. 183(1), 95–98. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb08939.x>
- Leelaporn A, Paulsen IT, Tennent JM, Littlejohn TG, Skurray RA. (1994) Multidrug resistance to antiseptics and disinfectants in coagulase-negative staphylococci. J Med Microbiol. 40(3), 214–220. <https://doi.org/10.1099/00222615-40-3-214>
- Liu WJ, Fu L, Huang M, Zhang JP, Wu Y, Zhou YS, Zeng J, Wang GX. (2017) Frequency of antiseptic resistance genes and reduced susceptibility to biocides in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Med Microbiol. 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 DE, Melano RG. (2011) Distribution of antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB*, and *smr* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated in Toronto, Canada, from 2005 to 2009. Antimicrob Agents Chemother. (6), 2999–3001. <https://doi.org/10.1128/AAC.01707-10>
- Mahzounieh M, Khoshnood S, Ebrahimi A, Habibiyan S, Yaghoubian M. (2014) Detection of antiseptic-resistance genes in *Pseudomonas* and *Acinetobacter spp.* isolated from burn patients. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 9(2), e15402. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-15402>
- Maillard JY. (2022). Impact of benzalkonium chloride, benzethonium chloride and chloroxyleneol on bacterial antimicrobial resistance. J Appl Microbiol. 133(6):3322-3346. <https://doi.org/10.1111/jam.15739>
- Mayer S, Boos M, Beyer A, Fluit AC, Schmitz FJ. (2001) Distribution of the antiseptic resistance genes *qacA*, *qacB* and *qacC* in 497 methicillin-resistant and -susceptible European isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 47(6), 896–897. <https://doi.org/10.1093/jac/47.6.896>
- Moen B, Rudi K, Bore E, Langsrud, S. (2012) Subminimal Inhibitory Concentrations of the Disinfectant Benzalkonium Chloride Select for a Tolerant Subpopulation of *Escherichia coli* with Inheritable Characteristics. Int. J. Mol. Sci. 13:4101-4123; [doi:10.3390/ijms13044101](https://doi.org/10.3390/ijms13044101)
- Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S, Knechtle P. (2019) *In vitro* activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S. and European Hospitals

- during 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 63(7), e00514-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00514-19>
- Morrissey I, Oggioni MR, Knight D, Curiao T, Coque T, Kalkanci A, Martinez JL. (2014) Evaluation of Epidemiological Cut-Off Values Indicates that Biocide Resistant Subpopulations Are Uncommon in Natural Isolates of Clinically-Relevant Microorganisms. *PLoS ONE* 9(1): e86669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086669>
- 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.
- 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.* 122(10), 961-967. <https://doi.org/10.1111/apm.12239>
- Radmehr M, Moghbeli M, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Azimian A, van Belkum A. (2023) High prevalence of antiseptic resistance encoding genes and reduced phenotypic antiseptic susceptibility among antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 16(3):e135911. <https://doi.org/10.5812/jjm-135911>
- Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavalieri M, Coenen S, Cohen J, Findlay D, Gyssens I, Heuer OE, Kahlmeter G, Kruse H, Laxminarayan R, Liébana E, López-Cerero L, MacGowan A, Martins M, Rodríguez-Baño J, Rolain JM, Segovia C, Sigauque B, Tacconelli E, Wellington E, Vila J. (2015) The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 6, 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.nmi.2015.02.007>
- Rozman U, Duh D, Cimerman M, Turk SŞ. (2022). Hygiene of Medical Devices and Minimum Inhibitory Concentrations for Alcohol-Based and QAC Disinfectants among Isolates from Physical Therapy Departments. *Int J Environ Res Public Health.* 9;19(22):14690. doi: 10.3390/ijerph192214690.
- Rozman U, Pušnik M, Kmetec S, Duh D, Šostar Turk S. (2021). Reduced Susceptibility and Increased Resistance of Bacteria against Disinfectants: A Systematic Review. *Microorganisms.* 9(12), 2550. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122550>
- Shafaati M, Boroumand M, Nowroozi J, Amiri P, Kazemian H. (2016) Correlation Between *qacE* and *qacED1* Efflux Pump Genes, Antibiotic and Disinfectant Resistant Among Clinical Isolates of *E. coli*. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.04.015>
- Smith K, Gemmell CG, Hunter IS. (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. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm395>
- Spellberg B, Gilbert DN. (2014) The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis.* 59(29), 71-75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu392>
- Stokes HW, Hall RM. (1989) A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: Integrins. *Mol. Microbiol.* 3(12),1669-1683. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1989.tb00153.x>
- Şenel Y, Başoğlu F. (2002) Gıda işletmelerinde kullanılan bazı dezenfektanların mikroorganizmalar üzerine etkisi. *Bursa Uludağ Üniv. Ziraat Fak. Derg.* (16),105-115.
- Vijayakumar R, Sandle T, Al-Aboody MS, AlFonaison MK, Alturaiki W, Mickymaray S, Premanathan M, Alsagaby SA. (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. *J Infect Public Health.* 11(6), 812-816. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.011>
- Wassenaar TM, Ussery D, Nielsen LN, Ingmer H. (2015) Review and phylogenetic analysis of *qac* genes that reduce susceptibility to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* species. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 5(1), 44-61. <https://doi.org/10.1556/EUJMI-D-14-00038>
- Wieland N, Boss J, Lettmann S, Fritz B, Schwaiger K, Bauer J, Hölzel CS. (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. *J Appl applied Microbiol.* 122(6), 1508-1517. <https://doi.org/10.1111/jam.13440>
- 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. *Int J Antimicrob Agents.* 53(6), 864-867. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.012>
- Zmantar T, Kouidhi B, Miladi H, Bakhrouf A. (2011) Detection of macrolide and disinfectant resistance genes in clinical *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *BMC Res Notes.* 4, 453. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-453>
- Zou L, Meng J, McDermott PF, 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. *J Antimicrob Chemother.* 69(10), 2644-2649. <https://doi.org/10.1093/jac/dku197>