

Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında *qacE*, *qacEΔ1* ve *cepA* biyosit direnç genlerinin araştırılması

Investigation of *qacE*, *qacEΔ1* and *cepA* biocide resistance genes in carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates

Harun GÜLBUDAK¹ (ID), Elif EMİROĞLU² (ID), Yusuf GÖRGÜLÜ³ (ID), Seda TEZCAN ÜLGER¹ (ID),
Nuran DELİALİOĞLU¹ (ID), Gönül ASLAN¹ (ID)

ÖZET

Amaç: *P. aeruginosa* sıklıkla immün sistemi baskılanmış hastalarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyona (SHİE) neden olur. SHİE kontrolünde antiseptikler ve dezenfektanlar önemli rol oynamaktadır. Ancak biyositlerin hastanelerde yaygın olarak kullanılması bakterilerde duyarlılığın azalmasına ve dirençli hale gelmesine yol açabilmektedir. Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında biyosit direnci ile ilişkili *qacE*, *qacEΔ1* ve *cepA* gen bölgeleri sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, klinik örneklerden izole edilen, 75 *P. aeruginosa* izolatu (58 karbapenem dirençli, 17 karbapenem duyarlı *P. aeruginosa*) dahil edilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerle ve VITEK®2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile tür identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmıştır. Biyosit direnç gen bölgeleri *qacE*, *qacEΔ1* ve *cepA* PCR yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada, *qacE* ve *qacEΔ1* genleri sırasıyla

ABSTRACT

Objective: *P. aeruginosa* frequently causes healthcare associated infections (HAI) in immunocompromised patients. Antiseptics and disinfectants play an important role in the control of HAI. However, the widespread use of biocides in hospitals may cause a decrease in biocidal sensitivity and the emergence of resistance in bacteria. In this study, it was aimed to investigate the frequency of *qacE*, *qacEΔ1* and *cepA* gene associated with biocide resistance in carbapenem resistant *P. aeruginosa* strains, isolated from clinical specimens.

Methods: In this study, 75 *P. aeruginosa* strains (58 carbapenem resistant and 17 carbapenem sensitive) isolated from clinical samples were included. Species identification and antibiotic susceptibility tests were performed with conventional methods and VITEK®2 (bioMérieux, France) automated system. Biocide resistance gene regions *qacE*, *qacEΔ1* and *cepA* were investigated by PCR method.

Results: In the study, *qacE* and *qacEΔ1* genes

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Mersin
²İskenderun Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Hatay
³Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Balıkesir



İletişim / Corresponding Author : Gönül ASLAN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., Çiftlikköy, Mersin - Türkiye
E-posta / E-mail : drgaslan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.09.2022
Kabul Tarihi / Accepted : 04.11.2022

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2023.44538

Gülbudak H, Emiroğlu E, Görgülü Y, Tezcan Ülger S, Delialioğlu N, Aslan G. Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında *qacE*, *qacEΔ1* ve *cepA* biyosit direnç genlerinin araştırılması. Turk Hij Den Biyol Derg, 2023; 80(3): 277 - 284

%65.3 (n=49) ve %50.7 (n=38) oranında tespit edilmiştir. Ancak *cepA* geni %0 (n=0) oranında pozitif bulunmuştur. Karbapenem dirençli izolatlarda *qacE* %75.8 (n=44) ve *qacEΔ1* %60.3 (n=35) oranında pozitif, karbapenem duyarlı izolatlarda ise *qacE* %29.4 (n=5) ve *qacEΔ1* %17.6 (n=3) oranında pozitif bulunmuştur. Karbapenem dirençli izolatlarda *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin sıklığı duyarlı olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacEΔ1* gen sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur. Direnç genlerinin yüksek oranda bulunması bu izolatlarda potansiyel biyosit direnci olabileceğini göstermektedir. Özellikle karbapenem direncinin yüksek olduğu durumlarda *P. aeruginosa*'nın biyositlere de dirençli olabileceğinin akılda tutulması yayılımın önlenmesinde ve salgınların kontrolünde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *P. aeruginosa*, *qacE*, *qacEΔ1*, *cepA*, biyosit

were determined in 65.3% (n=49) and 50.7% (n=38), respectively. However, *cepA* gene was found negative in all isolates. *qacE* and *qacEΔ1* genes were found positive 75.8% (n=44) and 60.3% (n=35) in carbapenem resistant isolates, while 29.4% (n=5) and 17.6% (n=3) were found positive in carbapenem susceptible isolates. The frequency of *qacE* and *qacEΔ1* genes in carbapenem resistant isolates was found to be significantly higher than in susceptible ones ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, biocide resistance genes *qacE* and *qacEΔ1* frequencies were found to be quite high in carbapenem resistant *P. aeruginosa* isolates. The high prevalence of resistance genes suggests that these isolates may have potential biocide resistance. Especially in cases where carbapenem resistance is high, keeping in mind that *P. aeruginosa* may also be resistant to biocides, is important in preventing spread and controlling outbreaks.

Key Words: *P. aeruginosa*, *qacE*, *qacEΔ1*, *cepA*, biocides

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa doğada yaygın olarak bulunan ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olan, Gram negatif non-fermentatif bir bakteridir (1). *P. aeruginosa* sıklıkla immün sistemi baskılanmış hastalarda sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE)'a neden olur (1,2). Bakterinin nemli ortamlarda uzun süre canlı kalabilmesi, hastane ortamında ve tıbbi cihazlarda üreyebilmesi, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi bakteriyi önemli bir problem haline getirmektedir (1,2). SHİE kontrolünde antiseptikler ve dezenfektanlar önemli rol oynamaktadır. Ancak biyositlerin hastanelerde yaygın olarak kullanılması

bakterilerde duyarlılığın azalmasına ve dirençli hale gelmesine yol açabilmektedir (3,4).

Bakterilerde antiseptik direnç mekanizmalarından birisi kuaterner amonyum bileşikleri (quaternary ammonium compounds; *qac*) gen bölgesi ile eksprese edilen dışa atım pompasıdır (4,5). Klinik ve çevresel bakterilerde çeşitli *qac* genleri tanımlanmıştır ve bu genlerin dağılımı genellikle bakteri türleri ile ilişkilidir (5). Gram pozitif bakterilerde özellikle *Staphylococcus* türlerinde, *qacA*, *qacB* ve *qacC/smr* genleri sık görülürken *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi Gram negatif bakterilerde *qacE* ve varyantı *qacEΔ1* yaygın görülür (6-9). *Qac* proteinleri, ana substratlarından

birinin adını almasına rağmen aktivite spektrumu çok daha geniştir ve farklı kimyasal sınıflara ait 30'dan fazla lipofilik monovalan (benzalkonyum, setrimid, vd.) ve divalen (klorheksidin, heksamidin, propamidin, vd.) katyonik bileşiğe direnç geliştirebilir (5,10). *cepA* Gram negatif bakterilerde klorheksidin direnci ile ilişkili bir diğer dışa atım pompası kodlayan genidir ve son dönemde *P. aeruginosa* izolatların da yüksek oranda bildirilmiştir (11-14). Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarında biyosit direnci ile ilişkili *qacE*, *qacED1* ve *cepA* gen bölgeleri sıklığının araştırılması ve karbapenem dirençli ve duyarlı izolatlarda biyosit direnç geni dağılımının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, bir üniversite hastanesinde klinik örneklerden izole edilen, 75 *P. aeruginosa* izolatı (58 karbapenem dirençli, 17 karbapenem duyarlı *P. aeruginosa*) dahil edildi. Tekrarlayan hasta örnekleri çalışma dışı bırakıldı.

Klinik örnekler; %5 kanlı agar, çikolata agar ve EMB agara ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edildi ve üreyen kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle (koloni morfolojisi, oksidaz aktivitesi, pigment oluşumu, özgül aromatik koku ve kanlı agarda hemoliz oluşturma) *Pseudomonas* spp. olarak tanımlanan izolatlara VITEK®2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile tür identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

DNA izolasyonu %5 kanlı agarda üreyen bakteri kolonilerine hızlı DNA ekstraksiyon prosedürü uygulandı (15). Buna göre bir öze dolusu bakteri 1 ml steril distile su ile süspanse edildi ve 80°C'de 20 dakika bekletilerek, hücrelerin parçalanması sağlandı. Daha sonra 12.000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek üstte kalan sıvı atıldı. Pellet üzerine 200 µl kloroform ve 200 µl steril distile su ilavesiyle elde edilen karışım 12.000xg'de 10 dakika tekrar santrifüj edildi. Bu kez üstte kalan sıvı PCR reaksiyonu için kalıp olarak kullanıldı.

Çalışmada *qacE*, *qacED1*, *cepA* gen bölgelerini hedefleyen PCR yöntemi uygulandı. PCR reaksiyonları için; *qacE* (F:5'-GCG AAG TAA TCG CAA CAT CC-3' ve R: 5'-GCC CCA TAC CTA CAA AGC C-3'), *qacED1* (F:5'-TAG CGA GGG CTT TAC TAA GC-3' ve R:5'-ATT CAG AAT GCC GAA CAC CG-3') ve *cepA* (F:5'-CAA CTC CTT CGC CTA TCC CG-3' ve R:5'-TCA GGT CAG ACC AAA CGG CG-3') primerleri kullanıldı (9,11,16).

Çalışmada *qacE* gen bölgesi PCR amplifikasyonu her bir örnek için 25 µl'lik reaksiyon hacminde gerçekleştirildi. PCR reaksiyon karışımı; 2.5 µl 10XPCR tamponu, 2.5 µl MgCl₂ (25 mM stok), 0.5 µl dNTP miks (10 mM stok), 0.25 µl her primerden (100 µM stok), 0.15 µl Taq DNA polimeraz (5 U/µl stok), 2.5 µl kalıp DNA örneği ve son hacmi 25 µl'ye tamamlayacak miktarda steril distile su eklenerek hazırlandı. Örneklerin amplifikasyon koşulları; 94°C'de 5 dakika başlangıç denatürasyonu, 35 siklus 94°C'de 45 saniye denatürasyon, 57°C'de 45 saniye bağlanma, 72°C'de bir dakika uzama basamağı ve arkasından 72°C'de 8 dakika son uzama basamağı olacak şekilde uygulandı. *qacED1* ve *cepA* gen bölgesi PCR reaksiyonları için de primer bağlanma sıcaklığı hariç (*qacED1* için 57°C, *cepA* için 60°C) aynı termal döngü koşulları kullanıldı. Amplifikasyon ürünleri, 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren %1'lik agaroz jelde 120 voltta 40 dakika elektroforeze tabi tutulduktan sonra ultraviyole ışık altında görüntülendi. Elektroforez sonucu *qacE*, *qacED1* ve *cepA* PCR ürünlerinden sırasıyla 228, 300, 1058 baz çifti (bp) uzunluğunda bant elde edilen örnekler pozitif olarak değerlendirildi (9,11,16).

Verilerin özetlenmesinde, kategorik yapıda olan değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testinden yararlanılmıştır. Analizler Statistica v.13.3.1 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 23.06.2021, Karar no: 457).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 75 *P. aeruginosa* izolatının %28.0 (n=21)'i trakeal aspirat, %21.3 (n=16)'ü idrar, %18.7 (n=14)'si yara, %9.4 (n=7)'ü balgam, %8 (n=6)'i doku, %5.3 (n=4)'ü kan, %4 (n=3)'ü kateter ve %5.3 (n=4)'ü diğer klinik örneklerden (diren, safra, abse, boğaz sürüntüsü) izole edilmiştir (Tablo 1). İzolatların %44.0 (n=33)'ü servislerden, %42.7 (n=32)'si yoğun bakım ünitelerinden ve %13.3 (n=10)'ü polikliniklerden gönderilen örneklerden

elde edilmiştir (Tablo 2).

Çalışmadaki 75 *P. aeruginosa* izolatının %65.3 (n=49)'inde *qacE* ve %50.7 (n=38)'inde *qacEΔ1* geni pozitif bulunurken *cepA* geni %0.0 (n=0) oranında pozitif saptanmıştır. Karbapenem dirençli 58 izolatın %75.8 (n=44)'inde *qacE*, %60.3 (n=35)'ünde *qacEΔ1* geni pozitif; karbapenem duyarlı 17 izolatın ise %29.4 (n=5)'ünde *qacE* ve %17.6 (n=3)'sında *qacEΔ1* geni pozitif olarak belirlenmiştir. Karbapenem dirençli suşlarda *qacE* ve *qacEΔ1* gen sıklığı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 1. *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin klinik örneklerle göre dağılımı

Klinik örnekler	Örnek sayısı n=75 (%)	<i>qacE</i> pozitif n=49 (%)	<i>qacEΔ1</i> pozitif n=38 (%)
Trakeal aspirat	21 (28.0)	12(24.5)	9 (23.7)
İdrar	16 (21.3)	10 (20.4)	10 (26.3)
Yara	14 (18.7)	9 (18.4)	6 (15.8)
Balgam	7 (9.4)	5 (10.2)	4 (10.5)
Doku	6 (8.0)	5 (10.2)	4 (10.5)
Kan	4 (5.3)	3 (6.1)	1 (2.6)
Kateter	3 (4.0)	2 (4.1)	2 (5.3)
Diğer	4 (5.3)	3 (6.1)	2 (5.3)

Tablo 2. *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacEΔ1* genlerinin kliniklere göre dağılımı

Klinikler	Örnek sayısı n=75 (%)	<i>qacE</i> pozitif n=49(%)	<i>qacEΔ1</i> pozitif n=38 (%)
Servis	33 (44.0)	23 (46.9)	14 (36.8)
Yoğun Bakım Ünitesi	32 (42.7)	21 (42.9)	19 (50.0)
Poliklinik	10 (13.3)	5 (10.2)	5 (13.2)

Tablo 3. *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacEΔ1* gen bölgeleri dağılımı

Gen bölgesi		Karbapenem dirençli n=58 (%)	Karbapenem duyarlı n=17 (%)	<i>p</i> değeri
<i>qacE</i>	Pozitif	44 (76.0)	5 (29.0)	0.0004
	Negatif	14 (24.0)	12 (71.0)	
<i>qacEΔ1</i>	Pozitif	35 (60.0)	3 (18.0)	0.0019
	Negatif	23 (40.0)	14 (82.0)	

TARTIŞMA

Biyositlerin hastanelerde, endüstride ve evlerde antiseptik, dezenfektan ve koruyucu olarak yaygın bir şekilde kullanılması enfeksiyon zincirinin kırılmasında önemli rol oynamaktadır (10). Ancak, bakterilerde biyositlere karşı duyarlılığın azalması ve tolerans/ direnç gelişmesi endişe verici bir durumdur (4,10). Biyositlerin etkisi; konsantrasyon oranı, temas süresi, pH, sıcaklık, mikroorganizma türü ve sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (17). Normal şartlarda etkili olan biyositlerin yaygın kullanımına bağlı olarak, bakteri popülasyonlarının çevrede biriken düşük konsantrasyonda, letal olmayan dozlardaki biyositlere maruz kalması, bakterilerin biyositlere tolerans ve direnç geliştirmesine neden olmaktadır (10,18). Bakterilerde biyosit direnci genetik mutasyonlarla ya da direnç genlerinin plazmit aracılığıyla aktarılması sonucu kazanılır. *P. aeruginosa* ve diğer bakterilerde biyosit direnç mekanizmalarından birisi küçük çoklu ilaç direnci (small multidrug resistance; SMR) protein ailesinden olan dışa atım pompalarıdır. Biyosit direnç genleri *qacE* ve *qacED1* kuaterner amonyum bileşiklerine direnç kazandıran geniş spektrumlu dışa atım pompalarını kodlar (4,5). Bu çalışmada klinik *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* ve *qacED1* direnç genleri araştırılmıştır ve %65.3 oranında *qacE* geni, %50.7 oranında *qacED1* geni tespit edilmiştir.

Farklı ülkelerden yapılan çalışmalara baktığımızda *P. aeruginosa* izolatlarında *qacE* geni; Avustralya'dan %100, İran'dan %1.1-59, Rusya'dan %22.2, Suudi Arabistan'dan %18.2, Mısır'dan %13.4 ve Almanya'dan %2.7 oranında bildirilmiştir (7,13,14,19-22). *qacED1* geni ise; İran'dan %36.9-91.5, Çin'den %64.4, Brezilya'dan %48, Mısır'dan %48, Avustralya'dan %46.2, Rusya'dan %18.5 ve Almanya'dan %13.5 oranında bildirilmiştir (7,13,14,16,19,21-23).

cepA geni, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer Gram negatif bakterilerde klorheksidin direnci ile ilişkili dışa atım pompası kodlayan genidir (11). Son dönemde *P. aeruginosa* izolatları ile yapılan çalışmalarda Namaki ve ark. %81.5, Goodarzi ve

ark. %60.9 ve Kosyakova ve ark. %14.8 oranında *cepA* geni pozitifliği bildirmişlerdir (12,13,14). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda *cepA* geni tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Gomaa ve ark. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında *cepA* genini örneklerin tamamında negatif bulmuşlardır (24).

Çalışmamızda *qacE* geni nispeten yüksek oranda bulunurken, *qacED1* geni diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ancak yaygın kullanılan biyositlerin MİK değerleri test edilmediği için direnç genlerinin fenotipik olarak biyosit direncine etkisi gösterilememiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda, *cepA* ve *qac* genlerinin dağılımı farklı oranlarda bulunmuş ve biyosit duyarlılığındaki rolüne ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gram negatif bakterilerle yapılan bir çalışmada, biyositlerin (benzalkonyum klorür, setiltrimetilamonyum bromür ve etidyum bromür) MİK konsantrasyonları ile *qacED1/qacE* genlerinin anlamlı bir ilişki göstermediği bulunmuştur (22). Başka bir çalışmada, *P. aeruginosa* izolatlarında *qacED1* geni biyosit duyarlı izolatlarda %70; duyarlılığı azalmış izolatlarda %90 oranında bulunmuş ve biyosit duyarlılığında görülen azalmanın *qacED1* geninden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (23). Farklı olarak son dönemde yapılan çalışmalarda; Namaki ve ark. *P. aeruginosa* izolatlarında biyosit direnç geni olan izolatların daha yüksek MİK değerine sahip olduğunu; Goodarzi ve ark. çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının biyosit (klorheksidin glukonat, benzalkonyum klorit, vd) duyarlılığında görülen azalmaların direnç genleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (12,13). Benzer şekilde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile yapılan bir çalışmada, biyosit direnç geni taşıyan izolatların dezenfektanlara karşı daha yüksek toleransa sahip olduğu tespit edilmiştir (25).

Gram negatif bakterilerde antibiyotik direncinin klorheksidin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (26). Biyositlere direnç geliştiren bakterilerde antibiyotik direncinin de artış gösterdiği tespit edilmiştir (10,27). Ayrıca, biyositlerin

aynı ortamda uzun süre kullanılması bakteri profilini değiştirmektedir (17). Antibiyotiklerin ve antiseptiklerin hastanede yaygın kullanılması, hastanedeki bakteri profilini etkileyerek dirençli bakterilerin seçilmesine neden olur. Çalışmamızda, *qacE* ve *qacED1* direnç genleri karbapenem dirençli izolatlarda karbapenem duyarlı izolatlardan istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1). Ayrıca *qacE* geninin %89.8'i ve *qacED1* geninin %86.8'i servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan hasta örneklerinden tespit edilmiştir (Tablo 3). Romão ve ark. *qacED1* genini biyosit direnci ile ilişkisiz bulmalarına rağmen; çoklu antibiyotik direnci ile iyi korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (23). Ancak başka bir çalışmada, çoklu antibiyotik direnci olan Gram negatif bakterilerin, *qacE* veya *qacED1* geni olsa bile, kuaterner amonyum bileşiklerine antibiyotiğe duyarlı olan bakterilerden daha dirençli olmadığı bildirilmiştir (22). Benzer şekilde Namaki ve ark. antibiyotik direnci ile biyosit direnç genleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir

(12). Çalışmalardaki farklı sonuçlar, çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar, çalışılan bakteriler, örnek genişliğindeki farklılıklar, biyositler ve direnç genleri gibi değişkenlerden kaynaklanabilir. Ancak, elde ettiğimiz bulgular ve çalışmaların sonuçları bakterilerde biyosit direnç genlerinin tespit edilmesi her zaman fenotipik olarak biyosit direnci olduğunu göstermez ancak potansiyel olarak biyositlere dirençli olabileceğini düşündürür.

Sonuç olarak bu çalışmada, klinik *P. aeruginosa* izolatlarının biyosit direnç genleriyle ilgili epidemiyolojik veri elde edilmiştir. Karbapenem dirençli izolatlarda *qacE* ve *qacED1* gen sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur. Direnç genlerinin yüksek bulunması bu izolatlarda potansiyel biyosit direnci olabileceğini göstermektedir. Özellikle karbapenem direncinin yüksek olduğu durumlarda *P. aeruginosa*'nın biyositlere de dirençli olabileceğinin akılda tutulması yayılımın önlenmesinde ve salgınlara kontrolünde önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 23.06.2021, Karar no: 457)

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*, 2009;22(4):582-610.
2. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect*, 2005;11 Suppl 4:17-32.
3. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis*, 2008;46(2):274-81.
4. Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *J Hosp Infect*, 2016;94(3):213-27.
5. Jaglic Z, Cervinkova D. Genetic basis of resistance to quaternary ammonium compounds - the qac genes and their role: a review. *Veterinarni Medicina*, 2012;57(6): 275-81.
6. Wassenaar TM, Ussery D, Nielsen LN, Ingmer H. Review and phylogenetic analysis of qac genes that reduce susceptibility to quaternary ammonium compounds in *Staphylococcus* species. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2015;5(1):44-61.
7. Mahzounieh M, Khoshnood S, Ebrahimi A, Habibian S, Yaghoubian M. Detection of Antiseptic-Resistance Genes in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* spp. Isolated From Burn Patients. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2014;9(2):e15402.
8. Kazama H, Hamashima H, Sasatsu M, Arai T. Distribution of the antiseptic-resistance genes qacE and qacE delta 1 in gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 1998;159(2):173-8.
9. Babaei M, Sulong A, Hamat R, Nordin S, Neela V. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant *Acinetobacter baumannii* in Malaysia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2015;14:11.
10. Jennings MC, Minbiole KP, Wuest WM. Quaternary ammonium compounds: An antimicrobial mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance. *ACS Infect Dis*, 2015;1(7):288-303.
11. Fang CT, Chen HC, Chuang YP, Chang SC, Wang JT. Cloning of a cation efflux pump gene associated with chlorhexidine resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002;46(6):2024-8.
12. Namaki M, Habibzadeh S, Vaez H, Arzanlou M, Safarirad S, Bazghandi SA, et al. Prevalence of resistance genes to biocides in antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Mol Biol Rep*, 2022;49(3):2149-55.
13. Goodarzi R, Yousefimashouf R, Taheri M, Nouri F, Asghari B. Susceptibility to biocides and the prevalence of biocides resistance genes in clinical multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Hamadan, Iran. *Mol Biol Rep*, 2021;48(6):5275-81.
14. Kosyakova KG, Esaulenko NB, Kameneva OA, Kazakov SP, Dubinina AY, Mezina EY, et al. Prevalence of carbapenemase genes, qacE, qacEΔ1 and cepA in multidrug-resistant gram-negative bacteria with different susceptibility to chlorhexidine. *Epidemiol Vacc Prevent*, 2020; 19 (5): 49-60.
15. Sajduda A, Brzostek A, Poplawska M, Augustynowicz-Kopec E, Zwolska Z, Niemann S, et al. Molecular characterization of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland. *J Clin Microbiol*, 2004;42(6):2425-31.
16. Wang C, Cai P, Guo Y, Mi Z. Distribution of the antiseptic-resistance genes qacEΔ1 in 331 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in China. *J Hosp Infect*, 2007;66(1):93-5.
17. Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect Dis*, 2003;3(12):794-803.

18. Thomas L, Maillard JY, Lambert RJ, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a “residual” concentration. *J Hosp Infect*, 2000;46(4):297-303.
19. Subedi D, Vijay AK, Willcox M. Study of disinfectant resistance genes in ocular isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel)*, 2018;7(4):88.
20. Vijayakumar R, Sandle T, Al-Aboody MS, AlFonaisan MK, Alturaiki W, Mickymaray S, et al. 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*, 2018;11(6):812-6.
21. Helal ZH, Khan MI. QacE and QacEΔ1 Genes and their correlation to antibiotics and biocides resistance *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Biomed Sci*, 2015;7(2):52-62.
22. Kücken D, Feucht HH, Kaulfers PM. Association of qacE and qacEΔ1 with multiple resistance to antibiotics and antiseptics in clinical isolates of gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 2000;183(1):95-8.
23. Romão C, Miranda CA, Silva J, Mandetta Clementino M, de Filippis I, Asensi M. Presence of qacEΔ1 gene and susceptibility to a hospital biocide in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to antibiotics. *Curr Microbiol*, 2011;63(1):16-21.
24. Gomaa FAM, Helal ZH, Khan MI. High prevalence of blaNDM-1, blaVIM, qacE, and qacEΔ1 genes and their association with decreased susceptibility to antibiotics and common hospital biocides in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*, 2017;5(2):18.
25. Guo W, Shan K, Xu B, Li J. Determining the resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* to common disinfectants and elucidating the underlying resistance mechanisms. *Pathog Glob Health*, 2015;109(4):184-92.
26. Köljalg S, Naaber P, Mikelsaar M. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *J Hosp Infect*, 2002;51(2):106-13.
27. Capita R, Riesco-Peláez F, Alonso-Hernando A, Alonso-Calleja C. Exposure of *Escherichia coli* ATCC 12806 to sublethal concentrations of food-grade biocides influences its ability to form biofilm, resistance to antimicrobials, and ultrastructure. *Appl Environ Microbiol*, 2014;80(4):1268-80.