

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN
ENTEROCOCCUS FAECALIS VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM*
KÖKENLERİNE KARŞI ANTİSEPTİKLER İLE
ANTİBİYOTİKLER ARASINDAKİ SİNERJİK
ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NURAY FİLİZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLHAN VARDAR-ÜNLÜ

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ YENER ÖZEL

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1039.09

Proje No: 2024/123- Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2025



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş
olan

“KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN

***ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* KÖKENLERİNE
KARŞI ANTİSEPTİKLER İLE ANTİBİYOTİKLER ARASINDAKİ SİNERJİK
ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ”**

başlıklı tez çalışması, Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav
Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/01/2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Gülhan VARDAR-ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Fırat Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
/01/2025 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

//2025

Nuray FİLİZ

TEŐEKKÜR

Eğitimimde emeği olan ve tezimin yşrştşlmesinde desteğini esirgemeyen ikinci danıőmanım Sayın **Dr. Őđr. Őyesi Yener ÖZEL**'e, anabilim dalı Őđretim Őyeleri **Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER**'e ve **Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK**'e, tez dŐnemim boyunca bana destek olan Balıkesir Őniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndaki ęalıőma arkadaőlarıma, yardımlarından ve emeklerinden dolayı merkezi sterilizasyon Őnitesi ekibine, her zaman ve her koőulda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme teőekkřr ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enterokoklar.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Klinik Önemi.....	6
2.1.3.1. Enfektif Endokardit.....	6
2.1.3.2. Bakteriyemi.....	7
2.1.3.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları.....	7
2.1.3.4. Yumuşak Doku ve Yara Enfeksiyonları.....	8
2.2.3.5. Sekonder Apikal Periodontitis.....	8
2.1.4. Fizyoloji ve Yapısı.....	9
2.1.5. Virülans Faktörleri.....	10
2.1.5.1. Salgılanan Virülans Faktörleri.....	11
2.1.5.2. Hücre Yüzey Virülans Faktörleri.....	13
2.1.6. Laboratuvar Tanısı.....	16
2.1.7. Tedavi, Korunma ve Kontrol.....	19
2.1.8. Enterokoklarda Antimikrobiyal Direnç.....	20
2.2. Antibiyotikler.....	22
2.2.1. Ampisilin.....	22
2.2.2. Linezolid.....	23
2.2.3. Tigesiklin.....	24
2.2.4. Vankomisin.....	25
2.3. Antiseptikler.....	25

2.3.1. Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA).....	25
2.3.2. Klorheksidin Diglukonat.....	26
2.3.3. Borik Asit.....	27
2.3.4. Sitrik Asit.....	28
2.4. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi.....	28
2.4.1. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.....	28
2.4.2. Dama Tahtası Yöntemi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Bakteri Kökenleri.....	31
3.2. Antibiyotiklerin Belirlenmesi.....	31
3.3. Antibiyotik Solüsyonlarının Hazırlanması.....	31
3.4. Antiseptiklerin Hazırlanması.....	32
3.5. Antibakteriyel Etkinliğin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi....	33
3.6. Antibiyotik ve Antiseptik Etkileşimlerinin Belirlenmesi.....	34
3.7. İstatiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Klinik Örneklerden Soyutlanan <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i> Kökenlerinin Özellikleri.....	40
4.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antimikrobiyal Etkinliğin Belirlenmesi...	40
4.3. Antibiyotikler ile Antiseptiklerin Kombinasyon Sonuçları.....	43
4.4. İstatiksel Analizler.....	47
5. TARTIŞMA.....	51
5.1. Antiseptiklerin Antibakteriyel Etkinlikleri.....	54
5.2. Antibiyotikler ile Antiseptiklerin Kombinasyonları.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	85
EKLER.....	86-87
EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU.....	86
EK 2. TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ 41. KONGRESİ POSTER SUNUMU.....	87

ÖZET

KLİNİK ÖRNEKLERDEN SOYUTLANAN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VE *ENTEROCOCCUS FAECIUM* KÖKENLERİNE KARŞI ANTİSEPTİKLER İLE ANTİBİYOTİKLER ARASINDAKİ SİNERJİK ETKİLEŞİMLERİN İNCELENMESİ

Günümüzün önemli sorunlardan biri antimikrobiyal dirençtir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün "yüksek öncelikli" olarak adlandırdığı patojenlerden biri enterokoklardır. Antibiyotik direncine alternatif yaklaşımlardan biri kombinasyon stratejileridir. Enterokok kökenleri klinik örneklerden oldukça fazla soyutlanmakta olup, başarısız dental endodontik tedaviler sonucunda gelişen sekonder apikal periodontitiste de en çok *Enterococcus faecalis* öne çıkmaktadır. Yara ve endodontik enfeksiyonlarda kullanılabilir ideal antiseptik bulunmamaktadır. Günümüzde yara ve endodontik enfeksiyonlarda kullanılabilir alternatif antiseptikler halen araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, 40 adet yara, 6 adet apse ve 4 adet rektal sürüntü örneğinden soyutlanmış, 30 *Enterococcus faecalis* ve 20 *Enterococcus faecium* olmak üzere toplam 50 enterokok kökeni seçilmiştir. Çalışma boyunca kontrol kökeni olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Enterococcus faecium* ATCC 6057 kullanılmıştır. Antibiyotik ve antiseptiklerin minimum inhibitör konsantrasyon değerleri European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle, kombinasyon testleri ise dama tahtası yöntemiyle belirlenmiştir.

Antibiyotik-antiseptik kombinasyonlarının, enterokok kökenlerine karşı çoğunlukla sinerjik veya kısmi sinerjik etki gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada, antiseptiklerin, olası etkileşimi sonucu denenen antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyon değerlerini düşürebildiğinin gösterilmesiyle antibiyotik-antiseptik kombine kullanımının, bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç düzeyini ve direncin ortaya çıkma sıklığını azaltabileceğine yönelik düşünceleri desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, antiseptik, dama tahtası, enterokok, kombinasyon

ABSTRACT

INVESTIGATION OF SYNERGISTIC INTERACTIONS BETWEEN ANTISEPTICS AND ANTIBIOTICS AGAINST *ENTEROCOCCUS* *FAECALIS* AND *ENTEROCOCCUS FAECIUM* STRAINS ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS

One of the major issues of our time is antimicrobial resistance, and enterococci are among the pathogens categorized as "high priority" by the World Health Organization. One alternative approach to antibiotic resistance is combination strategies. Enterococcal strains are frequently isolated from clinical specimens, and *Enterococcus faecalis* stands out as a leading pathogen in secondary apical periodontitis, which develops as a result of unsuccessful dental endodontic treatments. There is currently no ideal antiseptic for use in wound and endodontic infections. Research into alternative antiseptics for these infections continues to this day.

In this study, a total of 50 enterococcal strains were selected, including 30 *Enterococcus faecalis* and 20 *Enterococcus faecium* strains isolated from 40 wound specimens, 6 abscesses, and 4 rectal swabs. Throughout the study, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 and *Enterococcus faecium* ATCC 6057 were used as control strains. The minimum inhibitory concentrations of antibiotics and antiseptics were determined using the broth microdilution method according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing criteria, while combination tests were conducted using the checkerboard method.

Antibiotic-antiseptic combinations have been found to mostly exhibit synergistic or partially synergistic effects against enterococcal strains. This study demonstrated that the minimum inhibitory concentrations of antibiotics could be reduced through potential interactions with antiseptics, supporting the idea that combining antiseptics with antibiotics could lower bacterial resistance levels and reduce the frequency of antibiotic resistance emergence.

Keywords: *Antibiotics, antiseptics, checkerboard, combination, enterococcus*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Ace	: Adhesin to Collagen of <i>Enterococcus</i> (Enterokokların Kollajene Bağlanmasını Sağlayan Adezin)
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu)
BEE	: Biofilm enhancer in <i>Enterococcus</i> (<i>Enterococcus</i> 'ta biyofilm güçlendirici)
CC17	: Klonal Kompleks 17
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
CHX	: Klorheksidin
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBP	: Endocarditis and biofilm-associated pilus (Endokardit ve biyofilme ilişkili pilus)
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
ESKAPE	: <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
FİKİ	: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
KAMHB	: Katyon Ayarlı Muller-Hinton Broth
kDa	: Kilodalton
KKMHA	: Koyun Kanlı Mueller-Hinton Agar
LEADER	: Linezolid Experience and Development for Antimicrobial

	Resistance (Linezolid Deneyimi ve Direncin Doğru Belirlenmesi)
LRE	: Linezolid Resistant <i>Enterococcus</i> (Linezolide Dirençli Enterokok)
MFS	: Major Facilitator Superfamily
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MSCRAMM	: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecule (Adeziv matris moleküllerini tanıyan mikrobiyal yüzey)
NaCl	: Sodyum klorür
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards (Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi)
PGC	: Pili Gene Clusters (Pili Gen Kümeleri)
PYR	: L-pirolidonil- β -naftilamid
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rRNA	: Ribozomal RNA
SagA	: Salgılanan antijen A
TRE	: Tigecycline Resistant <i>Enterococcus</i> (Tigesikline Dirençli Enterokok)
VRE	: Vancomycin Resistant <i>Enterococcus</i> (Vankomisin Dirençli Enterokok)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
ZAAPS	: Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (Küresel Zyvox Yıllık Potansiyel ve Spektrum Değerlendirmesi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Basitleştirilmiş Ökaryotik Yaşam Ağacı ve Enterokokların İlişkili Olduğu Konaklar.....	4
Şekil 2.2. <i>E. faecalis</i> Kolonilerinin Koyun Kanlı Agarda Görünümü.....	10
Şekil 2.3. <i>Enterococcus</i> Cinsinin Sunduğu En Önemli Virülans Faktörlerinin Özeti.....	16
Şekil 2.4. <i>E. faecalis</i> 'in Gram Boya Görüntüsü.....	18
Şekil 2.5. L-pirolidonil- β -naftilamid (PYR) Testinin Negatif (Solda) Pozitif Görünümü (Sağda).....	18
Şekil 2.6. Enterokokların Laboratuvar Ayırıcı Tanı Testleri.....	19
Şekil 2.7. Ampisilinin Kimyasal Formülasyonu.....	22
Şekil 2.8. Linezolidin Kimyasal Formülasyonu.....	23
Şekil 2.9. Tigesiklinin Kimyasal Formülasyonu.....	24
Şekil 2.10. Vankomisin'in Kimyasal Formülasyonu.....	25
Şekil 2.11. EDTA'nın Kimyasal Formülasyonu.....	26
Şekil 2.12. Klorheksidin Diglukonatın Kimyasal Formülasyonu.....	26
Şekil 2.13. Borik Asidin Kimyasal Formülasyonu.....	27
Şekil 2.14. Sitrik Asidin Kimyasal Formülasyonu.....	28
Şekil 2.15. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi Grafiği.....	29
Şekil 3.1. EDTA (solda) ve Klorheksidin (sağda).....	32
Şekil 3.2. İnkübasyon sonrası MİK değerlendirmesi.....	34
Şekil 3.3. Birinci Mikroplakada Antibiyotik'in Seri Dilüsyonu.....	35
Şekil 3.4. İkinci Mikroplakada Antiseptik'in Seri Dilüsyonu.....	35
Şekil 3.5. Birinci Mikroplakanın Şematik Görünümü.....	36
Şekil 3.6. İkinci Mikroplakanın Şematik Görünümü.....	36
Şekil 3.7. Antibiyotik ile Antiseptik Kombinasyonunun Şematik Görünümü.....	37
Şekil 3.8. İnkübasyon Sonrası Mikroplakaların Diyagramı.....	37
Şekil 3.9. İnkübasyon Sonrası Örnek Mikroplakanın Görünümü.....	38

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Enterokoklarla İlgili Literatürde Yer Alan Gelişmelerin Tarihsel Özeti.....	5
Tablo 2.2. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> 'da Tanımlanan Bazı Virülans Faktörlerinin Özeti.....	16
Tablo 2.3. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> 'un Fenotipik Özellikleri.....	17
Tablo 3.1. Antibiyotik Hazırlamada Kullanılan Çözücü ve Sulandırıcılar.....	32
Tablo 3.2. Antibiyotik Klinik Sınır Değerleri Tablosu.....	33
Tablo 3.3. Kalite Kontrol Suşları İçin Sınır Değerler.....	34
Tablo 3.4. FİKİ Değerlendirme Tablosu.....	38
Tablo 4.1. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerinin Örnek Türlerine Göre Dağılımları.....	40
Tablo 4.2. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerinin Denenen Antibiyotiklere Karşı Direnç Sayıları ve Yüzdeleri.....	41
Tablo 4.3. Antibiyotiklerin <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı MİK Değer Dağılımları.....	42
Tablo 4.4. EDTA ve Klorheksidinin <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı MİK Dağılımları.....	42
Tablo 4.5. Borik asit ve Sitrik Asitin <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı MİK Dağılımları.....	42
Tablo 4.6. Kombinasyon Testleri İçin Seçilen <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Antibiyotikler ile Antiseptiklerin MİK Değerleri...	43
Tablo 4.7. Sinerji testlerinin Yorumlanmasında Temel Alınan Sınır Değerleri....	44
Tablo 4.8. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı EDTA ile Dört Antibiyotiğin Sinerjik Etkileşimi.....	44
Tablo 4.9. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Klorheksidin Diglukonat ile Dört Antibiyotiğin Sinerjik Etkileşimi.....	45
Tablo 4.10. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Borik Asit ile Dört Antibiyotiğin Sinerjik Etkileşimi.....	46
Tablo 4.11. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Sitrik Asit ile Dört	

Antibiyotiğin Sinerjik Etkileşimi.....	47
Tablo 4.12. <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenleri Arasında FİKİ Değerleri Açısından Anlamli Bir Fark Olup Olmadığını Değerlendirmek İçin Uygulanan Bağımsız Örneklem T-Testi Sonuçları.....	48
Tablo 4.13. Dört Farklı Antiseptik Grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ Değerlerine Etkisi İçin Kullanılan Tanımlayıcı Varyans Analiz Sonuçları	48
Tablo 4.14. Dört Farklı Antiseptik Grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ Değerlerine Etkisi İçin Kullanılan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) Sonuçları	49
Tablo 4.15. Dört Farklı Antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ Değerlerine Etkisinin Uygulanan Tanımlayıcı Varyans Analiz Sonuçları.....	49
Tablo 4.16. Dört Farklı Antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ Değerlerine Etkisinin Uygulanan Tek Yönlü Varyans Analizi Sonuçları	50
Tablo 5.1. Türkiye’de ve Dünyada Yapılmış Çalışmalarda <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Antibiyotiklerin Direnç Oranları.....	54
Tablo 5.2. Çeşitli Çalışmalarda <i>E. faecalis</i> ve <i>E. faecium</i> Kökenlerine Karşı Antiseptiklerin MİK Değerleri.....	58

1. GİRİŞ

Enterokoklar, Gram pozitif, katalaz negatif, L-pirolidonil- β -naftilamid (PYR) testi pozitif, spor oluşturmeyen ve fakültatif anaerob bakterilerdir. Doğada yaygın olup toprak, bitkiler, su, besinlerde bulunabildiği gibi memeliler, kuşlar, böcekler ve sürüngenler dahil hayvanlarda da bulunabilir. Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da gastrointestinal kanalın üyesidir. Klinik örneklerden en çok *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* izole edilmektedir. *E. faecalis*, *E. faecium*'a göre klinik örneklerden en sık izole edilen ve insan enfeksiyonlarında en sık görülen tür olup, *E. faecium*, *E. faecalis*'e göre antibiyotiklere daha dirençlidir (Levinson, 2022; Yang ve ark., 2024). Enterokoklar yumuşak doku ve yara, enfektif endokardit, idrar yolu enfeksiyonları gibi bir çok hastalığa neden olmaktadır. Enterokokların tedavisinde vankomisin etkili bir seçenek olup son zamanlarda vankomisine dirençli enterokokların (VRE) ortaya çıkmaya başlamasıyla enterokoklar, hastane enfeksiyonlarının en önemli nedeni haline gelmiştir (Levinson, 2022). Hatta Dünya Sağlık Örgütü'nün antimikrobiyal direnç açısından "yüksek öncelik" verdiği Gram pozitif kok olarak geçmektedir (Tacconelli ve ark., 2018; World Health Organization, 2024). Ayrıca, çoklu ilaç direnci gösteren, altı nozokomiyal patojeni, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.*'yi içeren ESKAPE patojenleri olarak adlandırılan grupta *E. faecium* da bulunmaktadır (Mulani ve ark., 2019).

E. faecalis, tıpta olduğu kadar diş hekimliğinde de önemli bir patojendir. Bu mikroorganizma, kalıcı apikal periodontitisli başarısız kök kanal tedavili vakaların çoğundan izole edilmiştir (Rôças ve ark., 2004). İyileşmeyen periapikal lezyonları olan endodontik tedavi görmüş dişlerin mikrobiyotasını analiz eden bir araştırmaya göre, *E. faecalis*'in izole edilen bakteri türlerinin %45.8'ini oluşturduğu ve antimikrobiyallere karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Pinheiro ve ark., 2003). Başarısız endodontik tedavi görmüş dişlerdeki mikrobiyal türlerin prevalansını polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği kullanarak inceleyen bir çalışmada ise incelenen vakaların %77'sinde *E. faecalis* tanımlanmıştır (Siqueira ve Rôças, 2004). *E. faecalis* ile başarısız kök kanal tedavisi sonucu gelişen sekonder apikal periodontitis arasında güçlü bir korelasyon olabileceği aktarılsa da diğer çalışmalara göre bu vakalarda, *E. faecalis* dışında farklı bakteri türlerin de mevcut olduğu bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2004; Pereira ve ark., 2017; Rôças ve Siqueira, 2012;

Schirrmeister ve ark., 2009). Dolayısıyla bu türün tedavi sonrası hastalıkla ilişkilendirildiği düşünülse de, bunun neden-sonuç ilişkisi henüz kanıtlanmamıştır (Berman ve Hargreaves, 2020). Fakat, *E. faecalis* kökenleri, yüksek pH'a dayanabildiği gibi kalsiyum hidroksit kanal patı, sodyum hipoklorit gibi yıkama solüsyonu veya kök kanal tedavisi sırasında kullanılan antibiyotikler sonrasında dahi canlı kalabilmektedir (Elashiry ve ark., 2023). Endodontik tedavide genellikle lokal antibiyotikler ile yıkama solüsyonları kullanılmaktadır. Yıkama solüsyonları içerisinde tüm ideal özellikleri barındıran tek bir solüsyon ise henüz keşfedilmiş değildir (Berman ve Hargreaves, 2020).

Günümüze kadar antibiyotikler modern tıbbi büyük ölçüde değiştirmiş ve insan ömrünü ortalama 23 yıl uzatmıştır (Hutchings ve ark., 2019). İlk antibiyotik olan "Salvarsan" 1910'da kullanılmaya başlanmıştır (Gelpi ve ark., 2015). 1928'de penisilinin keşfinden bu yana antibiyotiklerin geliştirilmesindeki düşüş, birçok insan patojeninde ilaç direncine yol açmıştır (Hutchings ve ark., 2019). Dünya çapında gözlemlenen çoklu ilaca dirençli türlerin popülasyonundaki önemli artışa yanıt olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2014 yılında antibiyotik direncini büyük bir küresel sağlık tehdidi olarak kabul etmiştir (WHO, 2014). Bir araştırmaya göre, 1 yıllık çalışma süresi boyunca antibiyotiklere karşı bakteriyel direncin neden olduğu ölüm oranı, 1.2 milyonu aşarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve sıtmanın neden olduğu ölüm sayısını geride bırakmıştır (Aljeldah, 2022). Antibiyotik direnci, farmako-ekonomik yükler açısından önemli etkilere sahip olmasının yanı sıra özellikle enfeksiyonların tedavisini daha zor hale getirmekte, hastalık bulaşma, ciddi hastalık ve ölüm riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Murugaiyan ve ark., 2022).

Antibakteriyel kombinasyonlar, direncin önlenmesi ve antimikrobiyal aktivitenin artırılması da dahil olmak üzere çeşitli tedavi hedeflerine ulaşmak amacıyla klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Kombinasyon uygulamaları sonucunda direncin ortaya çıkması önlenilmekte ve daha fazla ilaç etkinliği elde edilebilmektedir (Brennan-Krohn ve Kirby, 2019). Bu tez çalışması ile dirençli enterokokların neden olduğu yara lezyonlarında ve dental açıdan kanal içi kullanımda antibiyotik-antiseptik kombinasyonlarının uygulama olasılığının değerlendirilmesi için sinerjistik etkileşimin dama tahtası yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enterokoklar

2.1.1. Tarihçe

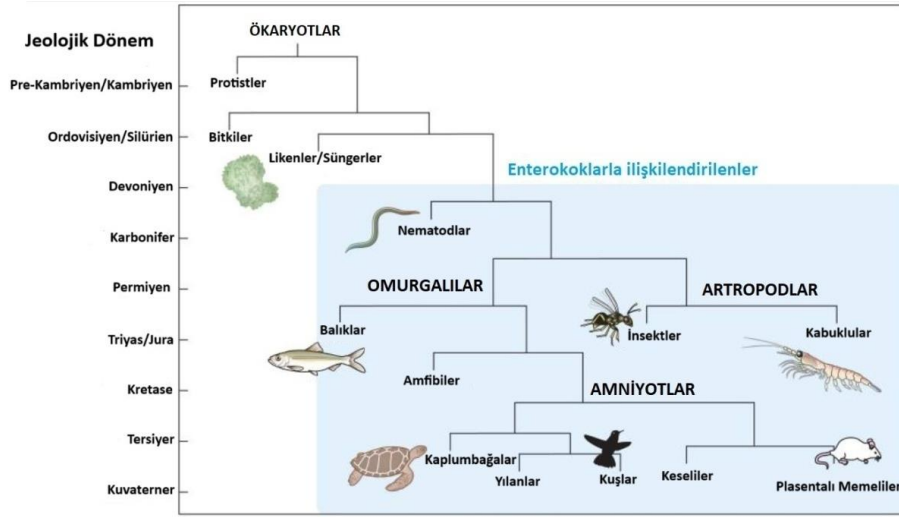
Enterokokların kökeninin, moleküler saat hesaplamalarına dayalı tahminlere göre ilk kara hayvanlarının ortaya çıkışına kadar uzanabileceği bildirilmektedir (Lebreton ve ark., 2017). Yeni enterokok türlerinin ortaya çıkışının ise konak çeşitliliğinin arttığı Son Permiyen Yok Oluşu Dönemi'ne denk gelebileceği düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda safra asitlerini tolere edebildiğinden ve karbonhidrat metabolizması dahil sahip olduğu çeşitli genlerden dolayı atasal enterokokların, ilk karasal hayvanların gastrointestinal sisteminden ortaya çıkmış olabileceği ve dolayısıyla bu yeni ortamda canlı kalabilmek için yüksek sıcaklık ve yüksek tuz konsantrasyonlarına tolerans, çeşitli kimyasal dezenfektanlara karşı direnç gibi önemli adaptasyon özellikleri geliştirdiği varsayılmaktadır. Ayrıca doğadaki bu geniş dağılımlarının önemli sebebinin böyle zorlu koşullara dayanma kapasitesine sahip, oldukça dirençli mikroorganizmalar olmalarından kaynaklandığı sonucuna varılmaktadır (Lebreton ve ark., 2017). Enterokokların ilişkili olduğu konaklar ve bu konakların kökeninin ait olduğu jeolojik dönemler Şekil 2.1'de gösterilmektedir (Van Tyne ve Gilmore, 2014). Günümüzde de bu mikroorganizmalardan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* çoklu ilaca dirençli hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri olarak da karşımıza çıkmaktadır (Schwartzman ve ark., 2024).

Enterococcus terimi ilk kez 1899 yılında Thiercelin tarafından, enfeksiyona neden olabilen bağırsak kökenli saprofit kokları tanımlamak için kullanılmıştır (Lebreton ve ark., 2014).

Aynı yıl, MacCallum ve Hastings tarafından ölümcül bir endokardit vakasında *E. faecalis*'e benzer bir mikroorganizma izole edilmiş, *Micrococcus zymogenes* olarak adlandırılmış, böylece bu mikroorganizmanın patojenik özellikleri ilk kez ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (MacCallum ve Hastings, 1899).

1906 yılında Andrewes ve Horder, MacCallum ve Hastings'in gözlemlerine benzer şekilde, sütü pıhtılaştırır, mannitol ve laktozu fermente edip rafinoz'u

fermente etmeyen fekal kökenli bir mikroorganizmayı tanımlamış; ancak bu mikroorganizmaya *Streptococcus faecalis* adını vermiştir. Daha sonra Orla-Jensen, 1919 yılında, *S. faecalis* için tanımlanan fermantasyon modellerinden farklı bir mikroorganizma olan *S. faecium*'u ilk kez rapor etmiştir (Lebreton ve ark., 2014).



Şekil 2.1. Basitleştirilmiş ökaryotik yaşam ağacı. Mavi gölgeli alan, enterokokların ilişkili olduğu konakları göstermektedir. Ağacın solundaki etiketler ise yaklaşık jeolojik dönemleri göstermektedir (Van Tyne ve Gilmore, 2014).

1935 yılında ise Sherman ve Wing tarafından, *S. faecium*'a benzer ancak daha kısıtlı fermantasyon yeteneğine sahip farklı bir tür olan *S. durans* tanımlanmıştır (Lebreton ve ark., 2014). Sherman, 1937 yılında streptokokları piyojenik, viridans, laktik ve enterokok olmak üzere dört gruba ayıran bir sınıflandırma şeması da önermiştir. Daha önce Orla-Jensen tarafından tanımlanan *S. faecium*, Sherman tarafından *S. faecalis* ile aynı tür olarak kabul edilmiş, ancak bu mikroorganizma 1960'ların ortalarında ayrı bir tür olarak resmen tanınmıştır (Sherman, 1937). Kalina, 1970 gibi erken bir tarihte, enterokok grubundaki türlerin hücresel düzenine ve fenotipik özelliklerine dayanarak *Enterococcus* taksonunun oluşturulmasını önermiştir. Ancak bu öneri, Schleifer ve Kilpper-Balz'ın, *S. faecalis* ve *S. faecium*'un *Streptococcus* cinsinin diğer üyelerinden oldukça uzak olduğuna dair genetik kanıtlar sunduğu 1984 yılına kadar resmi olarak kabul edilmemiştir (Lebreton ve ark., 2014). Bu yıla kadar enterokoklar, sitoplazmik zar ile ilişkili bir gliserol teikoik asit olan

grup D hücre duvar antijenine sahip olduğu için D grubu streptokoklar içinde sınıflandırılmıştır (Murray, 2021). Collins ve ark. ise 1991 yılında, benzer bir genetik yaklaşım kullanarak daha önce *S. avium*, *S. casseliflavus*, *S. durans* ve *S. gallinarum* olarak adlandırılan suşların farklı türler olduğunu ancak bunların *Enterococcus* cinsiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Lebreton ve ark., 2014). Enterokoklarla ilgili literatürde yer alan gelişmelerin tarihsel özeti Tablo 2.1’de yer almaktadır. Günümüzde ise bu cins, altmışın üzerinde farklı tür içermektedir (Schwartzman ve ark., 2024).

Tablo 2.1. Enterokoklarla ilgili literatürde yer alan gelişmelerin tarihsel özeti.

Yazar(lar)	Yıl	Gelişmelerin Özeti
Thiercelin	1899	İlk kez enterokok terimini kullanmış ve bu mikroorganizmayı tanımlamıştır
MacCallum ve Hastings	1899	<i>Enterococcus faecalis</i> ’i, <i>Micrococcus zymogenes</i> olarak tanımlamış ve bu mikroorganizmanın neden olduğu akut endokardit vakasını rapor etmiştir
Andrewes ve Horder	1906	Dışkı kökenli mikroorganizmayı karakterize etmek için Thiercelin’in “enterokok” terimini değiştirerek <i>Streptococcus faecalis</i> olarak tanımlamıştır
Orla-Jensen	1919	“ <i>Streptococcus faecium</i> ” türünü ilk kez rapor etmiştir
Sherman ve Wing	1935	<i>Streptococcus durans</i> tanımlanmıştır
Sherman	1937	Streptokokları, piyojen, viridans, laktik ve enterokok olmak üzere 4 grupta sınıflandırmıştır
Kalina	1970	<i>Streptococcus faecalis</i> için <i>Enterococcus faecalis</i> adını kullanmış ve ilk kez <i>Enterococcus</i> taksonu oluşturulmasını önermiştir. Ayrıca <i>S. faecium</i> ’u <i>E. faecium</i> olarak tanımlamıştır
Schleifer ve Kilpper-Balz	1984	<i>Enterococcus</i> cinsini kesin olarak sınıflandırmıştır
Collins ve ark.	1991	<i>Streptococcus avium</i> , <i>Streptococcus casseliflavus</i> , <i>Streptococcus durans</i> ve <i>Streptococcus gallinarum</i> olarak adlandırılan suşların farklı türler olduğunu ancak bunların <i>Enterococcus</i> cinsiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir

2.1.2. Epidemiyoloji

Enterokoklar, doğada yaygın olup toprak, bitki, su, gıda gibi çevresel ortamlarda ve memeliler, kuşlar, böcekler ve sürüngenler gibi çeşitli hayvan türlerinde bulunabilir. Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da gastrointestinal kanalın bir üyesi olup yüksek düzeyde, az miktarda ise genitoüriner sistem ve ağız boşluğunda bulunur. Farklı enterokok türlerinin prevalansı konağa göre değişebilmektedir. Ayrıca yaş, diyet ve altta yatan hastalıklar ile antibiyotik kullanımı gibi fizyolojik şartları etkileyen diğer faktörler de prevalansta önemlidir. İnsan gastrointestinal kanalını kolonize eden Gram pozitif koklar arasında en yoğun olanı *E. faecalis* olup *E. faecium*, *E. casseliflavus*, *E. durans* ve *E. gallinarum* gibi diğer türler ise değişen oranlarda bulunmaktadır. Enterokoklar, geniş spektrumlu antibiyotik ile tedavi edilen hastaneye yatırılmış hastalar dışında, genellikle solunum sistemi ve deri yüzeyinde bulunmamaktadır. Bu hastalarda, enterokokların bağırsak sisteminden diğer mukozal ve deri yüzeylerine yayılması, yoğun antibiyotik kullanımı ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle, geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilenler ve tipik olarak şiddetli hastalığı olanlar, kendi mikrobiyotalarında bulunan enterokoklarla enfekte olabilmektedir (Murray, 2021).

2.1.3. Klinik Önemi

Enterokoklar, insan mikrobiyotasının bir parçası olan komensal organizmalar olmalarına rağmen, endokardit, bakteriyemi, idrar yolu enfeksiyonları, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonları gibi hastane enfeksiyonlarına neden olabilen yaygın patojenlerdir (Arias ve Murray, 2012). Fırsatçı patojen olup, içlerinde nispeten birkaç tür insanlar için patojen kabul edilmektedir. Klinik olarak önemli türlerden biri olan *E. faecium*, *E. faecalis*'e göre daha az oranda bulunmaktadır (Murray, 2021). Fakat, *E. faecium*, antimikrobiyal ajanlara *E. faecalis*'ten daha dirençlidir (Levinson, 2022).

2.1.3.1. Enfektif Endokardit

Endokardit kalp kapakçıklarının enfeksiyonudur. Kalp kapakçığı enfeksiyonlarının, dolaşımdaki patojenlerin hasarlı kapakçık endotelindeki

kolonizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Mikroorganizmalar kan dolaşımına en çok ağız (diş hastalığı, diş işlemleri vb.) veya deri (travma, intravenöz ilaç kullanımı vb.) yoluyla girer. Bakteriler endokarditin en yaygın nedenidir. Enterokoklar, sağlık hizmeti ile ilişkili, toplum kökenli endokardit ve protez kapak endokarditinin etiyojisinde yer almaktadır (Levinson, 2022).

Enfektif endokardit, yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip bir hastalıktır (Dahl ve ark., 2019). Enterokoklar enfektif endokarditte önemli rol oynamakta ve stafilokoklardan sonra ikinci etken olarak karşımıza çıkmaktadır (Habib ve ark., 2019). *E. faecalis* bakteriyemisi olan hastaların yüksek bir oranında (%26'ya yakınında) bakteriyel endokardit gelişebilmektedir (Dahl ve ark., 2019) ve bakteriyeminin nedenlerinden biri özellikle endodontik tedavilerden sonra gerçekleşen oral yoldur (Reis ve ark., 2016).

2.1.3.2. Bakteriyemi

Bakteriyemi kan dolaşımında bakteri varlığını tanımlayan bir terimdir (Levinson, 2022). *Enterococcus* türlerinden özellikle *E. faecalis* ve *E. faecium*, günümüzde *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Klebsiella* türlerinden sonra bakteriyemiye en sık neden olan patojenler arasında yer almaktadır. Enterokok bakteriyemisi, etkilenen hastalarda genellikle ileri yaş, çoklu komorbid durumlar ve/veya bağışıklık sisteminin baskılanmış olması nedeniyle %20-35 arasında değişen 30 günlük yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Bunun yanı sıra, *Enterococcus* türlerinde mevcut olan doğal antimikrobiyal direnç, birçok antimikrobijale karşı kazanılmış direnç oranlarının artmasıyla birlikte, potansiyel tedavi seçeneklerini daha da sınırlamaktadır (Rogers ve Rise, 2024).

2.1.3.3. İdrar Yolu Enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonları, dünya çapında en yaygın enfeksiyon nedenleri arasındadır ve çok sayıda üropatojen tarafından oluşturulabilir. İdrar yolu enfeksiyonlarından sorumlu en yaygın bakteriyel patojen, enfeksiyonların yaklaşık %80'ini oluşturan *Escherichia coli*'dir. Diğer %20'lik kısım çoğunlukla *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis* ve *Staphylococcus saprophyticus*'tan oluşur. Enterokokların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları büyük oranda hastane

kaynaklı olsa da toplumla ilişkili enfeksiyonların küçük bir yüzdesinden de sorumludur (Codelia-Anjum ve ark., 2023).

2.1.3.4. Yumuşak Doku ve Yara Enfeksiyonları

E. faecium, ESKAPE grubunda *Enterococcus* cinsinin temsili bir üyesi olup (Pendleton ve ark., 2013), cerrahi alan enfeksiyonlarında ve diyabetik ayak lezyonlarında da izole edilmiştir (Pochhammer ve ark., 2017; Hinojosa ve ark., 2016). Hindistan'da yürütülen bir çalışmada ise *E. faecium*'un travmatik cilt yaralarında en sık görülen *Enterococcus* türü olduğu, ardından *E. faecalis*'in geldiği gösterilmiştir (Rajkumari ve ark., 2014). Benzer şekilde, başka bir çalışmada, *E. faecium*'un savaş yaralarıyla ilişkili cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında ana etiyolojik ajan olduğu bildirilmiştir (Weintrob ve ark., 2018). Ayrıca, *E. faecium*, *Escherichia coli* (Hinojosa ve ark., 2016) ve *E. faecalis* (Rajkumari ve ark., 2014) polimikrobiyal enfeksiyonlarda da rol oynamaktadır. Özellikle, diyabetik ayak ülserlerinde *E. faecium* varlığının uzuv kaybıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hinojosa ve ark., 2016).

2.1.3.5. Sekonder Apikal Periodontitis

Sekonder apikal enfeksiyonlar, kanal tedavisinde aseptik zincirdeki bir ihlal veya koronal sızıntının ardından gelişen bir kontaminasyonun sonucunda gelişen lezyonlardır. Dolayısıyla kök kanalına erişim sağlayan mikroorganizmalar canlı kalma ve bu yeni ortamda kolonileşme konusunda başarılı olursa, sekonder bir enfeksiyon oluşmaktadır. Ayrıca sekonder enfeksiyon, akut periradiküler enflamasyon sonucunda tedavi sonrası ağrının nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkabilmektedir (Rotstein & Ingle, 2019).

Kalıcı ve sekonder enfeksiyonlar çoğunlukla klinik olarak ayırt edilememektedir. Kalıcı kanal içi enfeksiyonlara, antimikrobiyal işlemlere direnç gösteren ve tedavi edilen kanalda canlı kalan mikroorganizmalar neden olmaktadır ve ilgili mikroorganizmalar genellikle primer enfeksiyonun kalıntılarıdır. Sekonder enfeksiyon ise bir süre sonra klinik müdahaleyle sekonder olarak kök kanal sistemine giren mikroorganizmalardan kaynaklanmaktadır ve ilgili türler enfeksiyonun kaynağına bağlı olarak oral türler olabilir veya olmayabilir (Berman ve Hargreaves,

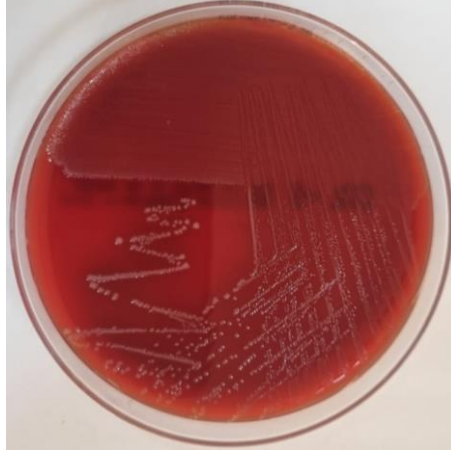
2020). Başarısız endodontik tedavi ile sonuçlanmış dişlerdeki mikrobiyal türlerin prevalansı, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) tekniği kullanılarak araştırılmış ve incelenen vakaların %77'sinde *E. faecalis* tanımlanmıştır (Siqueira ve Rôças, 2004). Kök kanallarından, *E. faecium* kökenlerinin de izole edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Dahlén ve ark., 2000; Murad ve ark., 2014). Ayrıca, Dahlén ve ark. (2000), kök kanallarından elde ettikleri *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıklarını değerlendikleri çalışmada, tüm kökenlerin vankomisine ve eritromisine duyarlı olduğunu, dört kökenin tetrasikline karşı oldukça dirençli olduğunu, tüm kökenlerin metronidazole ve çoğu kökenin ise klindamisine de dirençli olduğunu tespit etmişlerdir.

Kök kanalı ortamında, *E. faecalis*'in dentin tübüllerinde oldukça derine nüfuz etme yeteneği, asidik ve alkalik pH gibi olumsuz çevresel koşullar altında canlı kalabilme ve biyofilm oluşturabilme özellikleri, tedavilerden sonra canlı kalabilmesine katkıda bulunabilmektedir (Nakajo ve ark., 2006; Stuart ve ark., 2006). Ayrıca, bu özelliklere sahip olması enfekte kök kanallarından sıklıkla izole edilmesinin nedeni olabileceğini düşündürmektedir (Stuart ve ark., 2006).

2.1.4. Fizyoloji ve Yapısı

Enterokoklar, tipik olarak çiftler ve kısa zincirler şeklinde bulunur. *Streptococcus pneumoniae* ile benzerlik gösterir fakat, basit biyokimyasal testlerle ayrılabilir. Örneğin, enterokoklar optokine dirençli iken *S. pneumoniae* duyarlıdır. Ayrıca, *S. pneumoniae*, safrada erirken enterokoklar erimez. Enterokokların PYR testi pozitif olup, *S. pneumoniae* PYR negatiftir (Murray, 2021).

Kanlı agarda küçük (1-2 mm çapında), nemli, dışbükey, yarı saydam, non-hemolitik (Şekil 2.2) veya alfa-hemolitik koloniler oluşturur (Murray, 2021). Enterokoklar tarafından üretilen hemolizi değerlendirmek için triptikaz soy agar veya %5 defibrine koyun kanı içeren Columbia agar kullanılabilir (Centeno ve ark., 1995). Besiyerlerinde insan veya at kanı kullanıldığında oluşan hemoliz, sitolizin aktivitesi ile ilişkili olup β -hemolitik reaksiyona neden olabilmektedir (Mundy ve ark., 2000).



Şekil 2.2. *E. faecalis* kolonilerinin koyun kanlı agarda görünümü.

2.1.5. Virülans Faktörleri

Virülans, bir mikroorganizmanın konakta hastalık oluşturabilme şiddetinin ölçüsüdür (Levinson, 2022). Virülans faktörleri, enfeksiyonların çoğunun patogenezi tanımlayan özelliklerdir. Enterokokların, hücre dışı matris ve konak hücrelerine adezyonunu sağlayan, doku istilasını teşvik eden, immünomodülasyonu etkileyen ve toksinlerin neden olduğu zarara yol açan bileşenleri eksprese ettiği bilinmektedir. Bir organizmanın virülansı, patojenite adaları olarak adlandırılan, genomda bulunan ve virülans faktörlerini kodlayan genler tarafından kontrol edilmektedir (Too ve Masila, 2024). En yüksek virülansa sahip *Enterococcus* türleri genellikle klinik izolatlardır (Omar ve ark., 2004). Enterokoklar, tıp ve veteriner sağlık alanlarındaki direnç takip algoritmaları için önemli gösterge bakterileri olarak hizmet etmektedir (Torres ve ark., 2018). Enterokoklar, septisemi, endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere hastane kaynaklı ve toplum kaynaklı insan enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden biri haline gelen fırsatçı patojenlerdir (Arias ve Murray, 2012). Bu mikroorganizmalar, 2010 ile 2020 yılları arasında hastane kökenli enfeksiyonlara sahip Avrupalı hastalardan alınan tüm izolatların %6.1-17.5'ini oluşturmaktadır (Brinkwirth ve ark., 2021). Dolayısıyla enterokokların enfeksiyon oluşturma kapasiteleri ve antibiyotik direncinin derecesi oldukça önem arz etmektedir (Geraldés ve ark., 2022). Patogenezi temelde iki gruba ayrılan çok sayıda virülans faktörünün önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu gruplar, hiyaluronidaz, sitolizin ve jelatinaz gibi salgılanan virülans faktörlerinin yanı sıra

agregasyon maddeleri, enterokokal yüzey proteini ve kolajen bağlayıcı protein gibi hücre yüzeyi virülans faktörlerinden oluşmaktadır (Gao ve ark., 2018).

Enterokok enfeksiyonlarının çoğu tarihsel olarak *E. faecalis* suşları tarafından meydana getirilmiştir ve *E. faecium* suşlarının manipüle edilmesi genellikle daha zor olduğundan, enterokokların virülans çalışmalarının çoğu *E. faecalis* virülans faktörleri ile ilgilidir (Garsin ve ark., 2014).

2.1.5.1. Salgılanan Virülans Faktörleri

Salgılanan faktörler, diğer organizmalara karşı cevap ve savunmanın yanı sıra toksin üretimi, çevreden besin elde etme, kolonizasyon ve bağışıklıktan kaçışta rol oynamaktadır (Too ve Masila, 2024). Bu faktörler şunlardır:

Sitolizin

Enterokoklarda tanımlanan ilk virülans faktörlerinden biridir. Hem Gram negatif bakterilere karşı bakterisidal hem de lökositler, eritrositler ve makrofajlar için sitolitik özellikler gösteren ikili etkisi, bu ismin verilmesine yol açmıştır (Gerald ve ark., 2022). Sitolitik bir protein olduğundan insan, at ve tavşan eritrositlerini lize edebilir. Kanın hemolizine neden olarak patojeniteye katkıda bulunmakta olup plazmid veya kromozomal olarak kodlanabilen bir toksindir ve *cylLL* ve *cylLS* genleri tarafından ifade edilmektedir (Too ve Masila, 2024; Gerald ve ark., 2022).

Hiyalüronidaz

Esas olarak hiyalüronik asit (hiyalüronat, hiyalüronan) üzerinde çalışan ve etkisi doku hasarıyla ilişkilendirilen parçalayıcı bir enzimdir. Doğada yaygın olarak dağılmıştır ve yılan zehrinden spermatozoa gibi memeli hücrelerine, sülükler ve kancalı kurtlar gibi parazitlere kadar her organizmada görülebilir (Too ve Masila, 2024).

Bu enzim, bağ dokularının mukopolisakkarit kısmını depolimerize ederek bakteriyel invazivliği teşvik eder. Hedef substratlarının parçalanma ürünleri bakterilerin hücre içinde taşıyabileceği ve metabolize edebileceği disakkaritler

olduğundan, hiyalüronidaz bakterilere besin sağlama rolünü oynayabilir. Ayrıca bakteriyel toksinlerin konak dokular aracılığıyla iletilmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Hiyalüronidaz sadece kendi başına olumsuz bir etkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda diğer bakteriyel toksinlerin olumsuz etkilerine kapı açarak bu etkileri daha da kötüleştirebilir (Too ve Masila, 2024).

Jelatinaz

Ekstrasellüler ve çinkoya bağımlı bir metalloendopeptidazdır. Bu enzim, feromona bağlı proteinler, jelatin, kolajen, elastin ve hemoglobin gibi çeşitli biyoaktif peptitleri hidrolize edebilir (Mäkinen ve ark., 1989). Enterokokların konak içinde yayılmasında önemli bir faktör, jelatinaz enziminin konak dokularına zarar verme kapasitesidir. Kromozomda bulunan gelE geni jelatinaz kodlar ve *E. faecalis*'te en iyi çalışılmış bir matris metalloproteinazdır (Too ve Masila, 2024; Geraldes ve ark., 2022).

Katalaz

Biyosferdeki reaktif oksijen türü hidrojen peroksittir (Bin-Asif ve Ali, 2019). Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene parçalanmasını katalize ederek hücreyi hidrojen peroksitin oksidatif hasarından korumaktadır. Prokaryotik manganez katalazlar, hem katalitik hem de peroksidatif aktiviteye sahip olan bifonksiyonel katalaz-peroksidazlar ve hem-katalazlar olmak üzere üç çeşit katalaz vardır (Håkansson ve ark., 2004).

Salgılanan Antijen A (SagA)

Sadece *E. faecium* izolatlarında bulunur (Geraldes ve ark., 2022). Hücre duvarı metabolizmasıyla etkileşimleri nedeniyle hücre büyümesinde de rol oynadığı varsayılan (Teng ve ark., 2003), stresle ilişkili bir proteindir (Muller ve ark., 2006). Ayrıca bir dizi ekstrasellüler matris proteinine bağlanabilir (Teng ve ark., 2003). Ek olarak, bu protein daha iyi işleyen bir bağırsak bariyeri ve muhtemelen konağın doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu nedeniyle *Salmonella* Typhimurium ve *Clostridium difficile* gibi diğer enterik patojenlere karşı gelişmiş

toleransla ilişkilendirilmiştir (Rangan ve ark., 2016; Kim ve ark., 2019). Ayrıca SagA, sadece A1 grubuna ait enterokoklar biyofilm oluşumuna katılması ile de ilişkilendirilmiştir (Paganelli ve ark., 2015).

2.1.5.2. Hücre Yüzey Virülans Faktörleri

Salgılanan faktörlerin aksine, birkaç virülans faktörü enterokok yüzeyine sıkıca bağlıdır. Buna karşılık, salgılanan faktörler gevşek bir şekilde bağlanabilir. Bu yüzeyle ilişkili faktörlerin adezyonu, potansiyel bir enfeksiyonun ilk aşamalarından biri olan kolonizasyon ile ilişkilidir (Too ve Masila, 2024).

Agregasyon Maddesi

Agregasyon maddesi, enterokokların bağırsak hücreleri (Isenmann ve ark., 2000; Sartingen ve ark., 2000) ve renal tübül hücrelerine *in vitro* adezyonuna aracılık etmektedir (Kreft ve ark., 1992). Adezyon genellikle enfeksiyon için gerekli ilk adım olduğundan, muhtemelen, sistemik enfeksiyonları tetiklemede önemli rol oynamaktadır (Sartingen ve ark., 2000; Wells ve ark., 2000). Ayrıca bu, Asa1'in hücre dışı matris proteinlerine adezyonunu ve enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığı için daha da önem kazanmaktadır (Geraldde ve ark., 2022).

Asa1, Asp1 ve Asc10 en iyi çalışılmış agregasyon maddesi proteinleridir (Sava ve ark., 2010). Bu proteinler, %90'in üzerinde amino asit dizisi özdeşliği göstermektedir (Olmsted ve ark., 1991; Galli ve ark., 1990; Galli ve ark., 1992). Agregasyon maddesi, konjugasyondaki rolünün yanı sıra *E. faecalis*'te bir virülans faktörü rolüne de sahiptir (Sava ve ark., 2010). Buna örnek verilecek olursa, Asa1, böbrek tübül hücrelerine aderansı (Kreft ve ark., 1992) ve insan makrofajlarına aderans ile bu hücrelerde canlı kalımı, (Süßmuth ve ark., 2000), Asc10 ise polimorfonükleer lökositlerde internalizasyonu (Vanek ve ark., 1999) ve hücrelerde hücre içi canlı kalımı sağlamıştır (Rakita ve ark., 1999). Asp1, Asc10 ve Asa1sırasıyla Ppd1, Pcf10 ve Pad1 olmak üzere üç ayrı konjugatif plazmid tarafından kodlanmaktadır (Too ve Masila, 2024). Ayrıca, PrgB geni tarafından kodlanan Asc10, enfeksiyöz endokardit (Schlievert ve ark., 1998) ve biyofilm oluşumunda daha yüksek bir virülansla ilişkilendirilmiştir (Bhatty ve ark., 2015).

Adeziv Matris Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Bileşeni (MSCRAMM)

Enterokoklarda tanımlanan, Ace (*E. faecalis*'ten kolajen adezyonu (Rich ve ark., 1999)), Acm (*E. faecium*'dan kolajen adezyonu (Nallapareddy ve ark., 2003)) ve Scm (*E. faecium*'dan ikinci kolajen adezyonu (Sillanpää ve ark., 2008)) olmak üzere üç ana MSCRAMM, ekstraselüler matris elemanlarını tanıyan ve bunlara bağlanan bakteriyel adezinlerin alt ailesidir (Geraldès ve ark., 2022).

Ace, enterokoklarda tanımlanan ilk MSCRAMM'dır (Rich ve ark., 1999). Ardından Acm (Nallapareddy ve ark., 2003) ve son olarak da Scm tanımlanmıştır (Sillanpää ve ark., 2008). Hepsi kolajene adezyonu organize etmesine rağmen, Ace ayrıca laminin (Nallapareddy ve ark., 2000) ve dentin gibi diğer bileşenlere adezyon kapasitesiyle de karakterize edilmiştir (Kowalski ve ark., 2006). Scm ise fibrinojene de bağlanabilmektedir (Sillanpää ve ark., 2008). Hem Ace hem de Acm ise enterokokların neden olduğu enfeksiyöz endokarditin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Nallapareddy ve ark., 2008a; Singh ve ark., 2010; Singh ve ark., 2018). Üçü de klinik ve klinik olmayan izolatlarda bulunmasına rağmen, Acm ağırlıklı olarak *E. faecium* klinik izolatları arasında dağılmıştır ve CC17 (Klonal Kompleks 17) arasında daha yüksek insidansa sahiptir. Bu da kompleksin, hastane patojeni olarak önem kazanmasının nedenlerinden biri olabilir (Nallapareddy ve ark., 2008b).

Enterokok Yüzey Proteini (Esp)

Yaklaşık 200 kDa moleküler ağırlığa sahip, bilinen en büyük enterokok proteindir (Too ve Masila, 2024). Antibiyotiklerin aktif dışı akışından sorumlu proteinleri de barındıran patojenite adacığ, bu proteini kodlayan esp genini taşımaktadır (Leavis ve ark., 2004; Shankar ve ark., 2002). *E. faecalis* ve *E. faecium* arasındaki horizontal gen transferlerine büyük olasılıkla bu bölgenin neden olduğu kabul edilmektedir (Too ve Masila, 2024). Hayvan modelleri, yüzey proteini Esp'nin idrar yolu enfeksiyonları sırasında *E. faecalis*'in kolonizasyonu ve kalıcılığında rol oynadığını göstermiştir (Shankar ve ark., 2001). Esp, *E. faecalis*'in ilk bağlanmasını ve cansız yüzeylerde biyofilm oluşumunu kolaylaştırmakla ilişkilendirilmiştir (Toledo-Arana ve ark., 2001).

Klinik izolatlarda ise baskın olarak bulunmaktadır (Eaton ve Gasson, 2002). Dahası, Meredith ve ark. tarafından 2009’da yayınlanan bir çalışmada, bu proteinin varlığı ile *E. faecium*’un β -laktamlara duyarlılığı arasında olası bir ilişki olduğu gösterilmiş ve daha yakın tarihli bir çalışma tarafından da bu ilişki doğrulanmıştır (Weng ve ark., 2019).

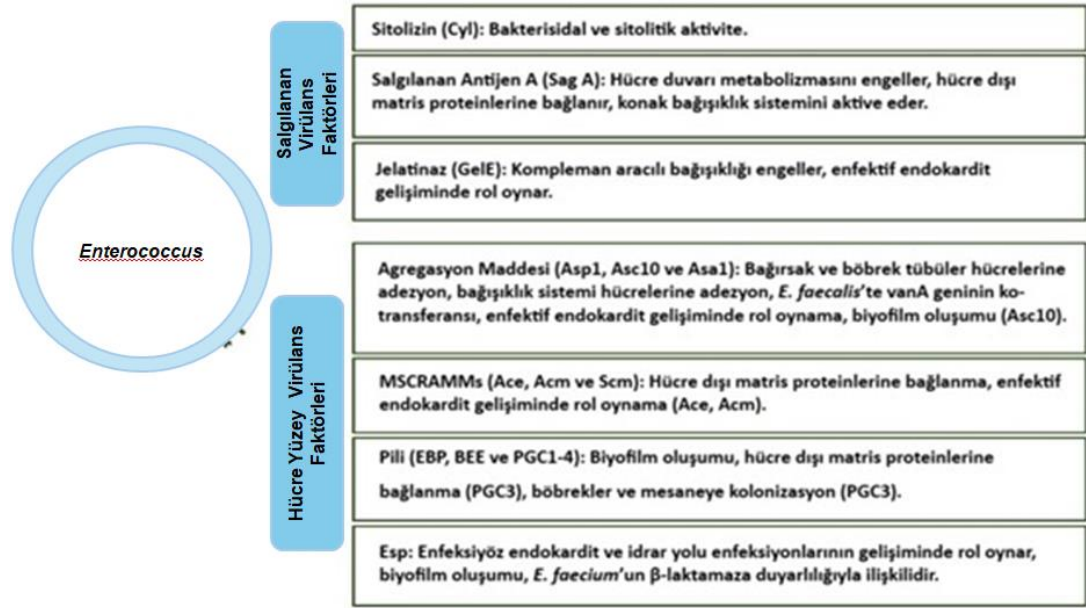
Pili

Hücre yüzeylerinden uzun filamentler halinde uzanan, “pilin” alt birimlerinin multimerik liflerinden oluşan bir virülans faktörüdür. Enterokoklarda bu lifler, genellikle pili gen kümeleri (PGC) olarak adlandırılmış farklı genlerin koleksiyonundan oluşan operonlar tarafından kodlanmaktadır. *E. faecalis* genomu, EBP (endokardit ve biyofilm ilişkili pilus) ve BEE (*Enterococcus*’ta biyofilm güçlendirici) olmak üzere iki ayrı PGC içermektedir (Tendolkar ve ark., 2006). EBP, *E. faecalis* arasında her yerde dağılmış gibi görünse de (Molinos ve ark., 2008) BEE, çok daha az sıklıkta bulunmaktadır (Tendolkar ve ark., 2006). Bu kümelerin her ikisinin de biyofilm oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Tendolkar ve ark., 2006; Nallapareddy ve ark., 2006).

Bunların haricinde, fibrinojen, fibronektin, trombositlere bağlanan PrpA (Guzmán Prieto ve ark., 2015) ve *Enterococcus* klinik izolatlarında ağırlıklı olarak bulunan iki adezin olan SgrA ve EcbA gibi potansiyel virülans faktörü olarak (Hendrickx ve ark., 2009) işlev gören farklı hücre yüzey proteinleri de tanımlanmıştır. Şekil 2.3.’te *Enterococcus* cinsine ait en önemli virülans faktörlerinin özeti bulunmaktadır. *E. faecalis* ve *E. faecium*’da tanımlanan bazı potansiyel virülans faktörleri Tablo 2.2’de yer almaktadır.

Tablo 2.2. *E. faecalis* ve *E. faecium*'da tanımlanan bazı virülans faktörlerinin özeti (Fiore ve ark., 2019).

Virülans Faktörleri	Türler	
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Agregasyon maddesi	+	+
Enterokok yüzey proteini (Esp)	+	+
Sitolizin	+	-
Jelatinaz	+	-
Hiyaluronidaz	-	+
Enterokok yüzey antijenleri	+	+
Pili	+	+
Ace	+	+



Şekil 2.3. *Enterococcus* cinsinin sunduğu en önemli virülans faktörlerinin özeti (Gerald ve ark., 2022).

2.1.6. Laboratuvar Tanısı

Enterokoklar, Gram pozitif, katalaz negatif, L-pirolidonil- β -naftilamid (PYR) testi pozitif, besiyerine göre değişkenlik gösterse de genellikle *E. casseliflavus* ve *E. gallinarum* dışında hareketsiz, spor oluşturmeyen ve fakültatif anaerob olan

bakterilerdir. Enterokoklar ve D grubu streptokoklar, eskülini fermente etmeleri ve %40 safra içeren besiyerlerinde üremeleri ile diğer streptokoklardan, %6.5 NaCl içeren besiyerinde, pH 9.6'da, 10 °C ve 45 °C aralığında üreyebilmeleri, 60 °C'lık sıcaklığa 30 dakika dayanabilmeleri ve PYR hidroliz etmeleri ile D grubu streptokoklardan ayırt edilirler (Levinson, 2022). Ayrıca tanımlanan enterokok türleri mannitol ve sorboz besiyerlerinde asit oluşumu ve arginin hidrolizi esas alınarak beş gruba ayrılmaktadır (Murray, 2021).

Grup I: Mannitol, sorbitol, sorboz sıvı besiyerinde asit oluşturur ve arjinini hidroliz edemez. İnsan kaynaklı suşlar daha çok bu grupta yer almaktadır.

Grup II: Mannitol sıvı besiyerinde asit oluşturur, arjinini hidrolize eder, ancak sorbozda asit yapmaz, sorbitolde ise değişken reaksiyon verirler. *E. faecalis* ve *E. faecium* bu grupta yer almaktadır. Tablo 2.3'te *E. faecalis* ve *E. faecium*'un fenotipik özellikleri özetlenmiştir (Ruoff ve ark., 1990).

Grup III: Arjinini hidroliz eder, ancak üç karbonhidrattan da asit oluşturamaz.

Grup IV: Grup D antijeni içermez. Mannitol, inülin, arabinoz, arjinin testlerinde reaksiyon vermez.

Grup V: Sorbitol besiyerinde asit oluşturmaz, arjinini hidroliz etmez. Mannitolden asit oluşturur (Murray, 2021).

Tablo 2.3. *E. faecalis* ve *E. faecium*'un fenotipik özellikleri (Ruoff ve ark., 1990).

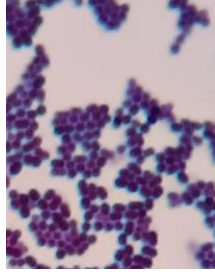
Grup, Tür	Grup D Antijen	Safra Eskülin	Agarda Üreme	%6.5 NaCl'de Üreme	10 °C'de Üreme	45 °C'de Üreme	LAP	PYR	Hareket	Sarı Pigment	Asit Üretimi										
											ADH	HIP	GLU	MNTL	SORB	ARB	SBTL	RAF	SUK	PRV	MPG
<i>E. faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
<i>E. faecium</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	D	D	+	-	-	-

LAP: Lösin aminopeptidaz, PYR: Prolidonil arilamidaz, ADH: Arginin dihidrolaz, HIP: Hipurat hidrolizi, GLU: Glukoz, MNTL: Mannitol, SORB: Sorboz, ARB: Arabinoz, SBTL: Sorbitol, RAF: Raffinoz, SUK: Sukroz, PRV: Piruvat, MPG: metil-alfa-D-glukopirazonit, D: Değişken.

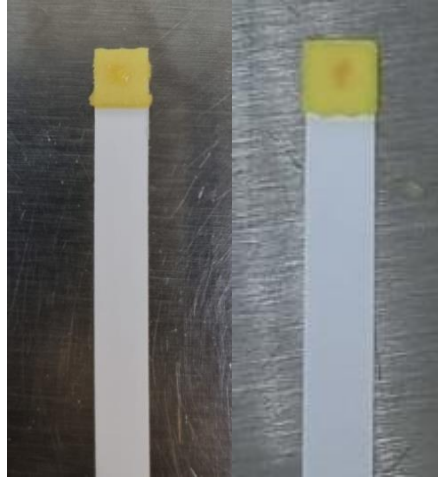
Enterococcus cinsi içerisine dahil etme veya yeni *Enterococcus* türleri tanımlama kriterleri ise DNA-DNA hibridizasyon deneyleri, 16 S rRNA gen sekanslaması ve total protein profil analizi gibi farklı moleküler tekniklerin ve

fenotipik testlerin sonuçlarını irdeleyen polifazik yaklaşıma dayanmaktadır. 16 S rRNA genlerinin kısmi veya nerdeyse tamamının sekanslanması *Enterococcus* türlerinin tanımlanmasında kullanılan en güçlü ve pratik yöntemdir (Murray, 2021).

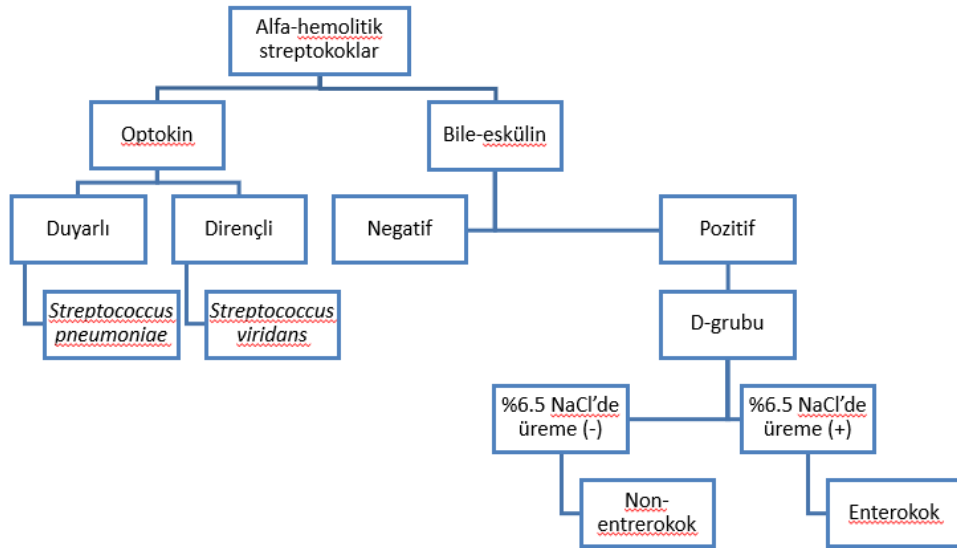
Enterokokların Gram boya görüntüsüne Şekil 2.4'te değinilmiş olup, PYR testinin örnek olarak negatif ve pozitif görüntüsü Şekil 2.5'te yer almaktadır. Şekil 2.6.'da ise enterokokların laboratuvar ayırıcı tanı testleri sunulmuştur.



Şekil 2.4. *E. faecalis*'in Gram boya görüntüsü.



Şekil 2.5. L-pirolidonil- β -naftilamid (PYR) testinin negatif (solda) ve pozitif görünümü (sağda).



Şekil 2.6. Enterokokların laboratuvar ayırıcı tanı testleri.

2.1.7. Tedavi, Korunma ve Kontrol

Enterokok enfeksiyonlarının antimikrobiyal tedavisi zordur çünkü çoğu antibiyotik klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda bakterisidal değildir. Enterokok enfeksiyonlarında önerilen antibiyotikler arasında ampisilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin bulunmaktadır (Abi Frem ve ark., 2023; Zacharopoulos ve ark., 2023). Ciddi enfeksiyonların tedavisi geleneksel olarak bir aminoglikozid ile hücre duvarına etkili bir antibiyotiğin (örneğin, ampisilin, vankomisin) sinerjik kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak, nafsilin, oksasilin, sefalosporinler gibi bazı hücre duvarına etkili antibiyotikler enterokoklara karşı etkisizdir. Ampisilin ve penisilin genellikle *E. faecium*'a karşı etkisiz olup vankomisin direnci özellikle *E. faecium*'da yaygındır. Ayrıca, enterokokların %25'inden fazlası aminoglikozidlere dirençlidir. Özellikle aminoglikozidlere ve vankomisine direnç önemlidir çünkü, plazmitlerle taşınmakta ve diğer bakterilere aktarılabilir. Ampisilin, vankomisin veya aminoglikozidlere dirençli enterokokları tedavi edebilecek daha yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında linezolid, daptomisin, tigesiklin ve kinopristin/dalfopristin bulunmaktadır. Ne yazık ki, linezolide karşı direnç giderek artmaktadır ve kinopristin/dalfopristin en sık izole edilen enterokok türü olan *E. faecalis*'e karşı etkili değildir. Ampisiline duyarlı ve aminoglikozidlere dirençli enterokoklar ampisilin ile birlikte daptomisin, imipenem veya linezolid ile tedavi edilebilmektedir. Ampisiline dirençli ve aminoglikozidlere duyarlı enterokoklar,

aminoglikozid ile vankomisin, linezolid veya daptomisin kombinasyonu ile tedavi edilebilmektedir. İzolat hem ampisiline hem de aminoglikozidlere dirençliyse, tedavi daptomisin, linezolid veya etkili başka bir ajan ile kombine edilmiş vankomisin içerebilir (Murray, 2021). Linezolid/vankomisine dirençli enterokok izolatları için oral tedavi mevcut değildir ve intravenöz antibiyotik tedavisi gerekebilmektedir (Misiakou ve ark., 2023).

VRE'nin yayılımı kirlenmiş yüzeyler, ekipmanlar veya kişiden kişiye temasıyla ve kirli eller aracılığıyla gerçekleşmektedir. Öksürük veya hapşırık yoluyla ise havaya yayılmaz. İyi enfeksiyon kontrol uygulamaları vakaları önleyebilir (Centers for Disease Control and Prevention, 2024). VRE'nin yayılım riskini azaltmak için CDC'nin hastalar ve hasta bakıcıları için önerileri şunlardır:

- Ellerin düzenli olarak sabun ve su ile veya alkol bazlı el dezenfektanı kullanarak temizlenmesi,
- Yara bakımı yapmadan veya tıbbi bir cihaza dokunmadan önce ve sonra, tuvaleti kullandıktan sonra, yemek pişirmeden önce ellerin temizlenmesi,
- Dışkı veya enfekte yaralardan alınan bandajlar gibi vücut sıvılarıyla temas etme ihtimali olan her yerde eldiven kullanılması,
- Kişinin kendisinde veya bakımını üstlendikleri birinde VRE olması halinde sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi,
- Sağlık personelinin sağlık ortamında buldukları süre boyunca odalarını günlük olarak temizlemelerine izin verilmesi (CDC, 2024).

2.1.8. Enterokoklarda Antimikrobiyal Direnç

Bakterilerin evrimleri boyunca antibiyotiklere karşı çok yönlü direnç mekanizmaları geliştirdiği bilinmektedir (Gajic ve ark., 2022). Antimikrobiyal direncin dört ana mekanizması, antimikrobiyal bileşiklerin enzimatik inaktivasyonu, bir ilaç hedefinin değiştirilmesi, dış zarın geçirgenliğinin azaltılması ve ilacın dışa atım pompaları ile atılması şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Zhu ve ark., 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında, antibiyotiğe dirençli patojenlere ilişkin ilk öncelik listesini oluşturmuştur. Örneğin, *Enterobacterales*, *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. dahil Gram negatif bakterilerden karbapenemlere dirençli

olanlar kritik öncelikli patojenler arasında sınıflandırılmıştır. Benzer şekilde bunlar arasında *Enterococcus* spp. gibi Gram pozitif bakteriler de bulunmakta ve vankomisine dirençli enterokoklar (özellikle *E. faecium*), yüksek öncelikli patojen olarak sınıflandırılmaktadır (WHO, 2017). CDC tarafından tüm nozokomiyal enterokok enfeksiyonlarının %30'undan fazlasının vankomisine dirençli olduğu bildirilmiştir (CDC, 2019).

Linezolid, daptomisin ve tigesiklin VRE'yi tedavi edebilen ilaçlardır. Ancak bu üç ajana dirençli vakalar da tespit edilmiştir. Küresel Zyvox Yıllık Potansiyel ve Spektrum Değerlendirmesi (ZAAPS) linezolid sürveyans izleme programına göre linezolide dirençli enterokok (LRE) izolatları sayısı 2002 yılında 420'den, 2014 yılında 813'e çıkmıştır. Benzer şekilde, ABD Linezolid Deneyimi ve Direncin Doğru Belirlenmesi (LEADER) Sürveyans İzleme Programı, *E. faecium*'da linezolid direncinin 2014 yılında 428'den, 589'a, *E. faecalis* izolatlarında ise linezolide direncin 2014'te 196'dan, 239'a yükseldiğini bildirmiştir (Bi ve ark., 2018). Asya'da linezolide dirençli *E. faecalis* suşlarının prevalansı %2.8 iken Amerika'da linezolide dirençli *E. faecium* prevalansının %3.4 olduğu gözlenmiştir (Dadashi ve ark., 2021).

LRE'nin başlıca nedenleri, bakterilerin genetik materyalindeki değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikler, 23S rRNA'nın üretilmesinden sorumlu spesifik genlerde ve ribozomal proteinleri kodlayan düzenleyici genlerde (rplC , D ve IV) mutasyonlar yoluyla meydana gelmektedir. Bu mutasyonlar, L3, L4 ve L22 dahil olmak üzere çeşitli ribozomal proteinlerdeki belirli amino asitlerin değişmesiyle sonuçlanmaktadır (Chen ve ark., 2020; Liu ve ark., 2013; Tsilipounidaki ve ark., 2019).

Tigesiklin, kompleks yumuşak doku ve karın içi enfeksiyonlarında potansiyel bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak kan dolaşımındaki yetersiz antibiyotik konsantrasyonu nedeniyle kan dolaşımı enfeksiyonlarında kullanılamamaktadır (Im ve ark., 2023). Dadashi ve ark. (2021), Avrupa'da, tigesikline dirençli enterokok (TRE) yaygınlık oranlarını bildirmiştir. Bu rapora göre tigesikline dirençli *E. faecium* oranının %3.9 ve tigesikline dirençli *E. faecalis* oranının ise %0.4 olduğu belirtilmiştir.

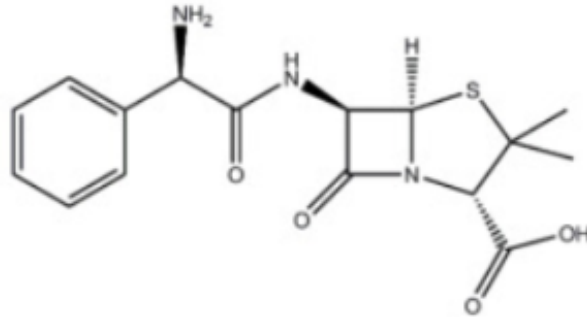
TRE'ye neden olan başlıca genler tet (M) ve tet (L)'dir. Tet (M), tigesiklinin bağlanma bölgesini değiştiren bir ribozomal koruma proteini olup tet (L) ise MFS

tipi bir dışa atım pompasıdır (Tran ve ark., 2015; Fiedler ve ark., 2016). Bu tetrasiklin direnç genleri aynı zamanda tigesikline direnç de kazandırmaktadır (Linkevicius ve ark., 2016).

2.2. Antibiyotikler

2.2.1. Ampisilin

Ampisilin, günümüzde kullanılan en önemli β -laktam antibiyotiklerden biridir (Gawrońska ve ark., 2022) (Şekil 2.7). İlk olarak Doyle, Nayler ve Smith tarafından 1961 yılında, benzilpenisilinin toksisitesi olmamasına rağmen ne yazık ki oral uygulamadan sonra absorbe edilemediğinden ve Gram negatif mikroorganizmalara karşı aktivitesi sınırlı olduğundan, bu dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla ampisilin sentezlenmiştir (Acred ve ark., 1962).



Şekil 2.7. Ampisilinin kimyasal formülasyonu (Gawrońska ve ark., 2022).

Oral olarak etkili, geniş spektrumlu ve penisilinin yarı sentetik türevi, aminopenisilin sınıfına ait yeni bir bileşik olan ampisilin elde edilmiştir (Acred ve ark., 1962). Etki spektrumu, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokokları, *Listeria monocytogenes* gibi Gram pozitif mikroorganizmaları ve *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* gibi Gram negatif mikroorganizmaları içermektedir (Bereda, 2022).

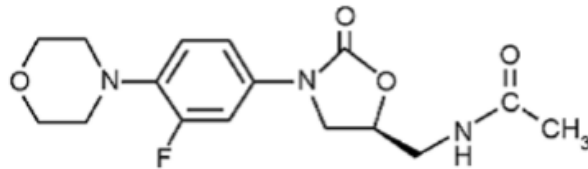
Ampisilinin etki spektrumu, β -laktamaz aktivitesini inhibe eden sulbaktamın birlikte uygulanmasıyla arttırılabilir (Akova, 2008). İdrar (Shah ve ark., 2018) ve

solunum yolu enfeksiyonları (Lode, 2001) ile endokardit (Castro-Lainez ve ark., 2018), salmonelloz (Eng ve ark., 2015), sepsis veya menenjit (Pacifci, 2017) gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek veya hücre duvarı yapısının oluşumundan sorumlu enzimler olan penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanıp hücre duvarı sentezini engelleyerek etkisini göstermektedir (Bereda, 2022).

E. faecalis izolatlarının çoğu düşük vankomisin direnci oranlarıyla (%5-10) ampisiline duyarlılığını sürdürmektedir (Miller ve ark., 2020). *E. faecalis* genellikle ampisiline duyarlıyken, *E. faecium* için durum böyle olmayıp, bu suşların büyük bir oranı β -laktamlara dirençlidir. Bu enfeksiyonların tedavisi genellikle bir glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin) gerektirmektedir. Son zamanlarda vankomisine dirençli *E. faecium* enfeksiyonlarının sayısında da artış gözlemlenmektedir (Vehreschild ve ark., 2019).

2.2.2. Linezolid

Gram pozitif patojenlerde yeni antibiyotik direncinin ortaya çıkması, yeni antibakteriyel ajan sınıflarına yönelik önemli bir tıbbi ihtiyaç yaratmıştır. Bu nedenle, Pharmacia Corporation bilim insanları, linezolidi sentezlemiştir (Ford ve ark., 2001) (Şekil 2.8). Oksasolidinonlar türevidir ve özellikle hastane enfeksiyonu yapan Gram pozitif bakterilere karşı geliştirilmiş sentetik bir antibakteriyel üründür (Roger ve ark., 2018).

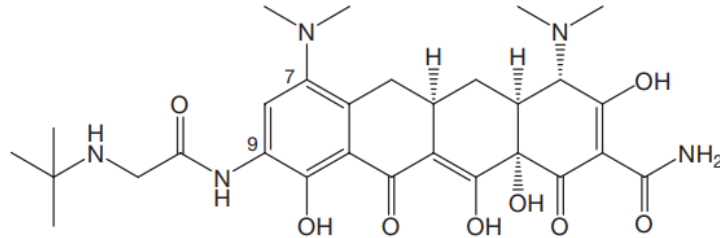


Şekil 2.8. Linezolidin kimyasal formülasyonu (Shokry ve ark., 2012).

Ribozomun 50S subünitinin 23S rRNA kısmına bağlanır ve diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olarak translasyonun başlaması için gerekli olan 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını engeller. Böylece protein sentezinin başlamasını inhibe eder. Genel olarak bakteriyostatik olmakla birlikte *in vivo* yüksek doku ve plazma konsantrasyonlarına ulaşması nedeniyle streptokoklara bakterisidal etki gösterebilmektedir. VRE ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* gibi daha az duyarlı patojenler de dahil olmak üzere Gram pozitif mikroorganizmaların büyük çoğunluğuna karşı iyi bir etkinlik gösterir (Mutnick ve ark., 2002).

2.2.3. Tigesiklin

Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterileri içeren polimikrobiyal çoklu ilaca dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş, tetrasiklinin yarı sentetik analogu ve glisilsiklinlerin ilk üyesi olan bakteriyostatik bir antibakteriyel ajandır (Taşova, 2010) (Şekil 2.9).

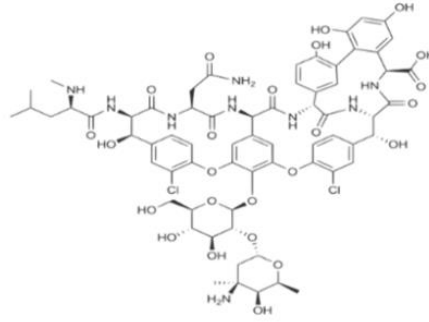


Şekil 2.9. Tigesiklinin kimyasal formülasyonu (Rose ve Rybak, 2006).

Robert Burns Woodward “oxytetracycline”i bularak Lloyd H. Conover’ın sentetik bir ürün olan tetrasiklini üretebilmesine zemin oluşturmuştur (Taşova, 2010). Tigesiklin, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2005 yılında onaylanmıştır (Babinchak ve ark., 2005). Ribozoma bağlanan tRNA’yı bloke ederek bakteriyel protein translasyonunu engeller (Levinson, 2022). Günümüzde tigesiklin, diyabetik ayak enfeksiyonu hariç komplike cilt ve deri enfeksiyonları, komplike karın içi enfeksiyonları ve toplum kökenli bakteriyel pnömoniler olmak üzere üç endikasyon için yetişkinlerde monoterapi olarak onaylanmıştır (Yaghoubi ve ark., 2022).

2.2.4. Vankomisin

Vankomisin bakteri hücre duvarının ana bileşeni olan peptidoglikanın sentezini inhibe eden, bakterisidal, belirli Gram pozitif bakterilere etkili glikopeptit bir antibiyotiktir (Levinson, 2022) (Şekil 2.10). İlk olarak 1953'te E. C. Kornfeld tarafından *Amycolatopsis orientalis* isimli mikroorganizmanın fermentasyonu sonucu elde edilmiştir (Aqib ve Alsayeqh, 2022).



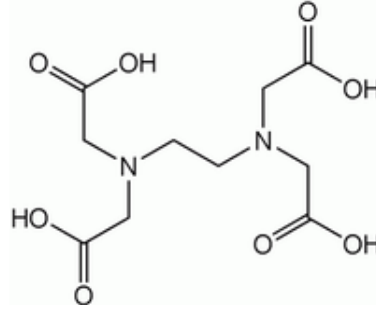
Şekil 2.10. Vankomisin kimyasal formülasyonu (Yunusoğlu ve ark., 2020).

Pentapeptitin D-alanin-D-alanin kısmına doğrudan bağlanmasıyla transpeptidasyonu bloke eder ve hücre duvarı biyosentezini inhibe eder (Levinson, 2022). Vankomisin klinik alanda ilk kez 1972'de kullanılmış, ilk vankomisine dirençli enterokoklar ancak 15 yıl sonra tanımlanmıştır (Fisher ve Phillips, 2009). Stafilokok, enterokok, difteroid basil ve *Clostridia* gibi çoklu ilaca dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların klinik tedavisinde büyük ölçüde kullanılmaktadır (Nicolosi ve ark., 2010).

2.3. Antiseptikler

2.3.1. Etilendiamintetraasetik Asit (EDTA)

EDTA, şelatör olup smear tabakasının mineralize kısmını uzaklaştırması sebebiyle endodontide sık kullanılan irrigasyon solüsyonu olup (Berman ve Hargreaves, 2020) (Şekil 2.11) ilk olarak Ferdinand Munz tarafından tanımlanmıştır (Paolieri, 2017).

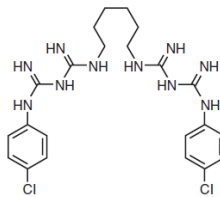


Şekil 2.11. EDTA'nın kimyasal formülasyonu (Paolieri, 2017).

Hücre zarındaki metal iyonlarıyla birleşerek bakteriyel yüzey proteinlerini çıkarır ve bu da bakteriyel ölüme yol açar (Berman ve Hargreaves, 2020). Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere etkilidir (Shao ve ark., 2023). EDTA, suyun sertliğine katkıda bulunan iyonları karmaşıklaştırmak için kullanılır. Bu şekilde cilt veya saçta tuz izi kalmaz. Bakterilerin hücre duvarını, hatta dirençli Gram negatif bakterileri öldürebildiği için antibakteriyel olarak kullanılmakta; ilaçlarda, gıdalarda ve kozmetikte katkı maddesi ve koruyucu madde olarak da bulunmaktadır (Paolieri, 2017). Aynı zamanda yaralarda antiseptik olarak kullanımı da araştırılmaktadır (Deng ve ark., 2019). Ayrıca, Jain ve ark. (2016) tarafından antibiyofilm aktivitesi araştırılmış ve metisiline dirençli *S. aureus* kökenlerinde etkili olduğu tespit edilmiştir.

2.3.2. Klorheksidin Diglukonat

Klorheksidin diglukonat, antiviral ajan geliştirme çalışmaları sonucu 1940'lı yılların sonlarına doğru geliştirilmiştir (Adıgüzel, 2015). Konsantrasyona bağlı olarak hem bakterisit hem bakteriyostatik etkilidir (Erik ve ark., 2018) (Şekil 2.12).

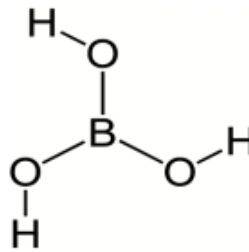


Şekil 2.12. Klorheksidin diglukonatın kimyasal formülasyonu (Berman ve Hargreaves, 2020).

Klorheksidin diglukonat, katyonik yükleri nedeniyle, bakterilerin negatif yüklü yüzeylerine elektrostatik olarak bağlanabilir, hücre duvarının dış katmanlarına zarar verir ve hücre duvarını geçirgen hale getirir. Gram pozitif ve negatif bakteriler ile mayalara karşı etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır (Berman ve Hargreaves, 2020). Topikal antiseptik kremlerde, ağız gargaralarında, diş jellerinde, ürolojide kateter sterilizasyonunda, mesane irrigasyonunda, medikal yara bandajları, tozları, spreyleri ve kremlerinde de kullanılmaktadır. Ayrıca oral kavitede dental plak oluşumunun engellenmesi, gingivitis ve periodontitisin iyileştirilmesi gibi periodontal tedavide, çürüğün önlenmesinde, cerrahi operasyonlar sonrası gelişebilecek oral enfeksiyonlarda kullanılan etkili bir ajandır (Adıgüzel, 2015). Endodontide ise jel veya likit olmak üzere iki ayrı formda kullanımı tavsiye edilmiştir (Berman ve Hargreaves, 2020). Ayrıca, CDC, santral venöz ve arteriyel kateterlerin yerleştirildiği yeri temizlemek için %2 klorheksidin bazlı preparatların kullanılmasını önermektedir (O'Grady ve ark., 2011). Kaya ve ark. (2022) bir çalışmada klorheksidin VRE kökenlerinde etkinliği değerlendirilmiş ve klorheksidin %4'lük konsantrasyonu 15. dakikadan itibaren suşların tamamına etkili olduğu gözlenmiştir.

2.3.3. Borik Asit

Borik asit, ilk olarak Wilhelm Homberg tarafından bulunmuştur. Daha çok yanıklarda ve yüzeysel yaralarda kullanılan zayıf antiseptiklerden ve göz damlalarının temel bileşenlerinden biridir (Kılıcı, 2011) (Şekil 2.13).



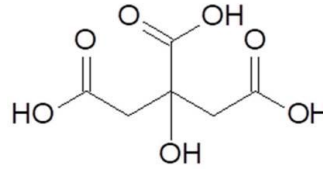
Şekil 2.13. Borik asidin kimyasal formülasyonu (Hilal ve Önal, 2021).

Borik asit, antiseptik, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olup, otitis eksterna tedavisinde, tekrarlayan vajinal maya enfeksiyonlarının ortadan

kaldırılmasında, ayrıca küçük yanık ve kesiklerin pansumanında kullanılmıştır (Türk ve ark., 2015). Bu patolojilerin yanı sıra kök kanal sisteminde endodontik irrigasyon ajanı olarak kullanımı gündemdedir (Özbek ve ark., 2021).

2.3.4. Sitrik Asit

Sitrik asit, ilk olarak 1784'te Carl Scheele tarafından keşfedilmiştir (Książek, 2023). Zararsız doğası ve metal iyonlarını şelatlama, ayırma özelliklerinden dolayı gıda, ilaç, kimya ve hatta metalurji endüstrilerinde uygulamaları vardır (Amato ve ark., 2020; Hu ve ark., 2019) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Sitrik asidin kimyasal formülasyonu (Książek, 2023).

Sitrik asit, endodontide kök kanallarının irrigasyonu ve smear tabakasının uzaklaştırılması amacıyla %1 ile %50 arasında değişen konsantrasyon aralığında kullanılmaktadır (Agrawal Vineet ve ark., 2014). Her ne kadar sitrik asit benzer konsantrasyonlarda etilendiamintetraasetik asitten (EDTA) biraz daha güçlü görünse de, her iki ajan da smear tabakasını gidermede yüksek etkinlik göstermektedir. Bakteriyel üreme inhibisyonunun karşılaştırılması, EDTA'nın antibakteriyel etkilerinin sitrik asit ve %0.5 NaOCl'den daha güçlü, ancak %2.5 NaOCl ve %0.2 klorheksidinden daha zayıf olduğunu göstermiştir (Berman ve Hargreaves, 2020). Bakterilerin hücre zarını parçalayarak ve bakteri büyümesini durdurmak için pH'ı düşürerek antibakteriyel etki gösterir (Li ve ark., 2023).

2.4. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

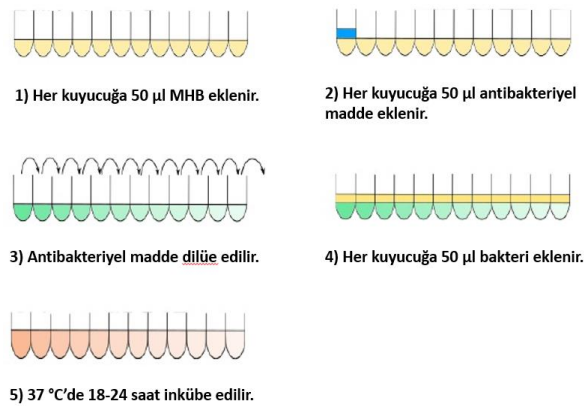
Bir antimikrobiyal ajanın belli bir mikroorganizma türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Antimikrobiyal yönetim, dirençle mücadele için temel stratejilerden biridir. Antimikrobiyal duyarlılık test raporları, hekimlerin en etkili antibiyotik tedavisini seçmelerine yardımcı olmaktadır. Önleme

ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi de antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına dayanmaktadır. Bu nedenlerle bu tür programların uygulanması dünya çapında önerilmektedir (Gajic ve ark., 2022).

2.4.1. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bakterilerin antimikrobiyal ajanlara duyarlılığı hakkında veri elde etmek için yeni teknolojiler tanıtılmış olsa da geleneksel teknolojiler hala yaygın olarak kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan referans yöntemler sıvı dilüsyon yöntemleridir. Bu yöntemlerle ajanın mikroorganizmaların büyümesini engellediği en düşük konsantrasyon olan minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) belirlenebilmektedir (Gajic ve ark., 2022). MİK değeri, bir patojenin belirli bir antibiyotiğe karşı duyarlılık kategorisinin değerlendirilmesinde belirsiz sonuçlar veren organizmalar ve özellikle disk difüzyon için klinik sınır değerlerinin bulunmadığı durumlarda temel olarak tercih edilmektedir. MİK değeri, nitel bir yöntemin aksine, antibiyotiğin duyarlılık veya direnç derecesinin değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Kowalska-Krochmal ve Dudek-Wicher, 2021).

Sıvı mikrodilüsyon yöntemi, standardize edilmiş, doğru ve ucuz bir yöntemdir. Yöntem, 96 kuyucuklu mikropalakalarda gerçekleştirildiğinden, bir mikropalakada arka arkaya birkaç antimikrobiyal maddenin test edilmesine olanak tanımaktadır. Seyreltmeler yapıldıktan sonra, her kuyucuğa standardize edilmiş bakteri inokulumu eklenir ve en az 16-24 saat inkübe edilir (Gajic ve ark., 2022). Sıvı mikrodilüsyon yönteminin grafiği Şekil 2.15.'te gösterilmektedir.



Şekil 2.15. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi grafiği.

2.4.2. Dama Tahtası Yöntemi

Bu yöntem, seri iki kat seyreltmelerle test edilen antimikrobiyal kombinasyonların aktivitelerini değerlendirmektedir. Deney kombinasyonları genellikle farklı sınıflardan antimikrobialleri içerecek şekilde tasarlanmaktadır. Dama tahtası yöntemiyle elde edilen veriler, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) değeri ile analiz edilmektedir. FİKİ, her bir etkenin tek başına MİK değerinin, kombinasyondaki MİK değerleriyle karşılaştırılması sonucu hesaplanmaktadır. Bu yöntemin sınırlamaları, yalnızca sabit bir inkübasyon süresi boyunca antimikrobialleri test etmesi, farklı antimikrobiyal kombinasyonlarını test etmek için çok sayıda reaktif ve kaynak gerektirebilmesi ve aynı anda ikiden fazla antimikrobiyalin test edilememesi olarak sayılabilir (Doern, 2014). Dama tahtası yöntemiyle yapılan etkileşim testleri, elde edilen FİKİ değerlerine göre sinerji, kısmi sinerji, aditif, etkisiz veya antagonizma olarak yorumlanabilmektedir (Li ve ark., 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bakteri Kökenleri

Bu çalışmada, standart bakteri kökenleri ve Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonunda bulunan çeşitli klinik örneklerden soyutlanmış enterokok kökenleri kullanıldı. Bu bakterilerin tanımlanması ve duyarlılık testi BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, ABD) cihazı ile yapıldı. Tüm kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi ile saptandı. Çalışmada, 40 adet yara, 6 adet apse ve 4 adet rektal sürüntü örneğinden izole edilen, 30 adet *Enterococcus faecalis* ve 20 adet *Enterococcus faecium* olmak üzere, toplam 50 adet enterokok kökeni kullanıldı. Enterokok kökenleri, %5 koyun kanlı agarda üretildi ve non-hemolitik saf pasajlardan birkaç koloni seçilerek Gram boya ve L-pirolidonil-β naftilamid (PYR) testi ile doğrulandı. Çalışma boyunca kontrol kökeni olarak *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6057 kullanıldı.

3.2. Antibiyotiklerin Belirlenmesi

Çalışma için enterokoklara etkili antibiyotiklerden ampisilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin seçildi. İlgili antibiyotikler Sigma firmasından (Sigma-Aldrich, ABD) elde edildi.

3.3. Antibiyotik Solüsyonlarının Hazırlanması

Antibiyotik etken maddeleri ile gönderilen bilgi notlarından uygun çözücü/sulandırıcı tipi ve potens değeri antibiyotik konsantrasyonları CLSI (2020) kriterleri doğrultusunda belirlendi. İlgili antibiyotiklerin çözücü ve sulandırıcıları Tablo 3.1’de değinilmiştir. Hassas terazide tartılan antibiyotiklerin uygun çözücülerle aşağıdaki formüle göre hazırlandı.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \text{Hacim (mL)} \times \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL}) / \text{Potens } (\mu\text{g/mg})$$

Tablo 3.1. Antibiyotik hazırlamada kullanılan çözücü ve sulandırıcılar (CLSI, 2020).

Antibiyotik	Çözücü	Sulandırıcı
Ampisilin	Fosfat tamponu pH 8, 0.1 mol/L	Fosfat tamponu pH 6, 0.1 mol/L
Linezolid	Su	Su
Tigesiklin	Su	Su
Vankomisin	Su	Su

Antibiyotiklerin stok solüsyonları uygun çözücülerle 10 kat konsantrasyonda hazırlandı. Hazırlanan stok solüsyonlar 1 mL'lik miktarlarda ayrı tüplere konuldu ve test edilinceye kadar -20°C'de saklandı. Sıvı mikrodilüsyon çalışması öncesinde çözdürülen antibiyotik stok solüsyonu 1/10 dilüe edilerek 256 µg/mL'lik çalışma solüsyonları elde edildi.

3.4. Antiseptiklerin Hazırlanması

Çalışmamızda diş hekimliğinde yaygın kullanılan etilendiamintetraasetik asit (EDTA), klorheksidin (CHX) ile kullanımı araştırılmakta olan borik asit ve sitrik asit antiseptikleri tercih edildi. Çalışmada, %5 EDTA (Microvem) ve %2 CHX (Microvem)'nin hazır solüsyonları kullanıldı (Şekil 3.1). Borik asit ve sitrik asit etken maddeleri toz olarak Sigma firmasından (Sigma-Aldrich, ABD) temin edilmiş olup borik asit için 40 mg/mL, sitrik asit için ise 256 mg/mL olacak şekilde stok solüsyonlar hazırlandı.



Şekil 3.1. EDTA (solda) ve klorheksidin (sağda)

3.5. Antibakteriyel Etkinliğin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi

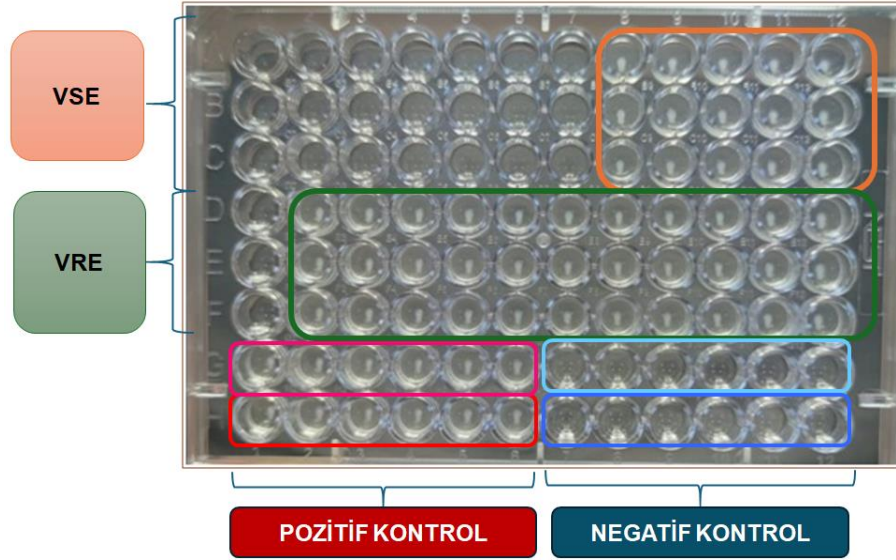
Antibiyotik ve antiseptiklerin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikrolakalar kullanılarak belirlendi (EUCAST, 2024). Tüm çalışmalar Katyon Ayarlı Mueller-Hinton Broth (KAMHB) (Becton and Dickinson, ABD) besiyeri kullanılarak yapıldı. Mikrolakalardaki her bir kuyucuğa 50 µl KAMHB pipetlenerek, antibiyotik ve antiseptiklerin seri dilüsyonları hazırlandı. KKMHA'da üretilmiş her bir bakteri kökeninden dört beş koloni seçilerek McFarland 0.5 yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı (10^8 CFU/mL). Bakteri süspansiyonları 1/100 oranında dilüe edildi (10^6 CFU/mL), mikrolakalardaki her bir kuyucuğa bu süspansiyondan 50 µL eklendi (son konsantrasyon 5×10^5 CFU/mL). Mikrolaka üzerinde üreme kontrolü (KAMHB+bakteri), çözücü kontrolü (KAMHB+bakteri+DMSO), besiyeri kontrolü (KAMHB) ve sterilite kontrolü (KAMHB+ampisilin, linezolid, tigesiklin, vankomisin, EDTA, CHX, borik asit, sitrik asit) için birer kuyucuk kullanıldı. Mikrolakaların kapakları kapatılarak 18-24 saat 37°C 'de inkübe edildi. Bakteri üremesinin gözle görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi. Şekil 3.2'de inkübasyon sonrası örnek MİK değerlendirmesi gösterilmiş olup *E. faecalis* ve *E. faecium* kökeninin antibiyotik sınır değerleri EUCAST (2024) kılavuzuna göre Tablo 3.2'de sunulmuştur. Kalite kontrol suşları için sınır değerleri aynı rehber kitapçık dikkate alınarak değerlendirilmiş ve bu değerler Tablo 3.3'te verilmiştir. Tüm çalışmalar 3 kez tekrarlanarak doğrulandı.

Tablo 3.2. Antibiyotik klinik sınır değerleri tablosu ($\mu\text{g/mL}$) (EUCAST, 2024).

Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli
Ampisilin	≤ 4	> 8
Linezolid	≤ 4	> 4
Tigesiklin	≤ 0.25	> 0.25
Vankomisin	≤ 4	> 4

Tablo 3.3. Kalite kontrol suşları için sınır değerler ($\mu\text{g/mL}$) (EUCAST, 2024).

Antibiyotik	Hedef	Aralık
Ampisilin	1	0.5-2
Linezolid	2	1-4
Tigesiklin	0.06	0.03-0.125
Vankomisin	2	1-4



Şekil 3.2. İnkübasyon sonrası MİK değerlendirmesi (Turuncu alan: MİK değeri: 1 $\mu\text{g/mL}$ olan vankomisine duyarlı enterokok (VSE) kökenine ait sıvı mikrodilüsyon değerlendirmesi; Yeşil alan: MİK değeri: 64 $\mu\text{g/mL}$ olan vankomisine dirençli enterokok (VRE) kökenine ait sıvı mikrodilüsyon değerlendirmesi; Kırmızı alan: VSE ve VRE kökenlerine ait pozitif kontrol alanı; Mavi alan: VSE ve VRE kökenlerine ait negatif kontrol alanı).

3.6. Antibiyotik ve Antiseptik Etkileşimlerinin Belirlenmesi

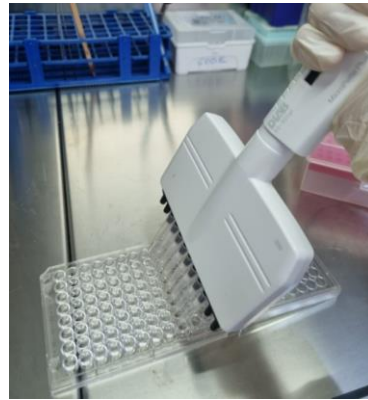
Tüm kökenlerden beş *E. faecalis* ve beş *E. faecium* olmak üzere 10 enterokok türü seçilerek, bu kökenler üzerinde antibiyotik ve antiseptiklerin sinerjik etkileşimleri test edildi. Antibiyotikler ve antiseptikler arasındaki etkileşim dama tahtası yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla bir kombinasyon için 2 adet 96 kuyucuklu “U” tabanlı steril mikrolaka kullanıldı. Birinci mikrolakanın her bir kuyucuğuna KAMHB’dan 50 μL dağıtıldı ve Şekil 3.3’te görüldüğü gibi 50 μL antibiyotığın,

MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden başlayıp 5-6 sulandırım altına kadar, dikey düzlemde yukarıdan aşağıya doğru seri dilüsyonu yapıldı.



Şekil 3.3. Birinci mikrolakada antibiyotiğin seri dilüsyonu.

İkinci mikrolakaya ise 70 μ L KAMHB dağıtıldı ve 8. sütündeki kuyucuklara 70 μ L kombinasyonu yapılacak antiseptiğin MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden başlayıp 5-6 sulandırım altına kadar yatay düzlemde sağdan sola doğru seri dilüsyonu yapıldı (Şekil 3.4). İkinci mikrolakada yapılan dilüsyonlar, diğer mikrolakayla birebir aynı kuyucuğa olmak üzere 50 μ L aktarıldı. Böylelikle, her kuyucukta her iki antibakteriyel maddenin farklı kombinasyonları elde edildi (Pillai ve ark., 2005).



Şekil 3.4. İkinci mikrolakada antiseptiğin seri dilüsyonu.

Seçilen her bir köken için KKMHA’da üretilmiş dört beş koloni alınarak McFarland 0.5 (10^8 kob/mL) yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlar 1/100 oranında (10^6 kob/mL) dilüe edilerek 100 µL birinci mikroplakanın besiyeri kontrolü ve sterilite kontrolü kuyucukları hariç diğer tüm kuyucuklara eklendi. Birinci mikroplaka üzerinde üreme kontrolü (KAMHB+bakteri), besiyeri kontrolü (KAMHB), çözücü kontrolü (KAMHB+distile su+bakteri) ve sterilite kontrolü (KAMHB+Antiseptik/Antibiyotik) için 4’er kuyucuk kullanıldı. Mikroplakalar 37°C’de 18-24 saat inkübe edildi. Tüm çalışmalar üç kez tekrarlanarak doğrulandı. Dama tahtası mikroplakalarının hazırlık şemaları Şekil 3.5, 3.6’da yer almaktadır.

BİRİNCİ MİKROPLAKA (ANTİBİYOTİK)											
ANTİBİYOTİK SERİ SULANDIRIM ALANI								KONTROL ALANI		AB MİK ALANI	AS MİK ALANI
128	128	128	128	128	128	128	128	ÜREME KONTROL (MHB+BAKTERİ)	ÇÖZÜCÜ KONTROL (MHB+DİSTİLE SU+BAKTERİ)	128	64
64	64	64	64	64	64	64	64			64	32
32	32	32	32	32	32	32	32			32	16
16	16	16	16	16	16	16	16			16	8
8	8	8	8	8	8	8	8	BESİYERİ KONTROL (MHB)	STERİLİTE KONTROL (MHB+AB/AS)	8	4
4	4	4	4	4	4	4	4			4	2
2	2	2	2	2	2	2	2			2	1
1	1	1	1	1	1	1	1			1	0.5

Şekil 3.5. Birinci mikroplakanın şematik görünümü

İKİNCİ MİKROPLAKA (ANTİSEPTİK)								
ANTİSEPTİK SERİ SULANDIRIM ALANI								
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	
0.5	1	2	4	8	16	32	64	

Şekil 3.6. İkinci mikroplakanın şematik görünümü

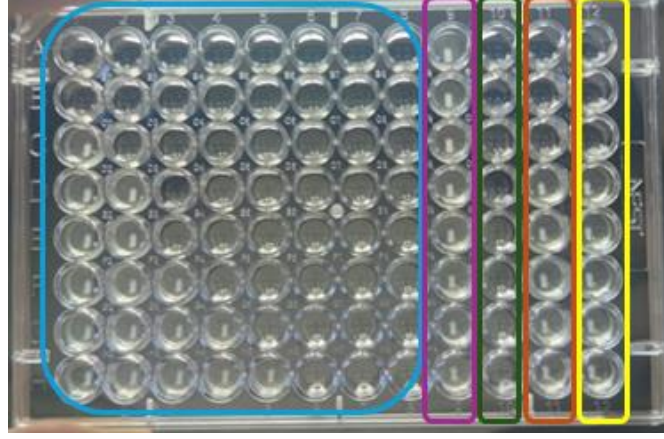
Antibiyotik-antiseptik kombinasyonunun şematik görünümü Şekil 3.7’de inkübasyon sonrası mikroplakaların diyagramı Şekil 3.8’de, inkübasyon sonrası mikroplakaların görünümü Şekil 3.9’de gösterilmiştir.

	ANTİBİYOTİK VE ANTİSEPTİK KOMBİNASYON ALANI								KONTROL ALANI		MİK ALANI	
	64 0.25	64 0.5	64 1	64 2	64 4	64 8	64 16	64 32			128	64
ANTİBİYOTİK	32 0.25	32 0.5	32 1	32 2	32 4	32 8	32 16	32 32			64	32
	16 0.25	16 0.5	16 1	16 2	16 4	16 8	16 16	16 32			32	16
	8 0.25	8 0.5	8 1	8 2	8 4	8 8	8 16	8 32			16	8
	4 0.25	4 0.5	4 1	4 2	4 4	4 8	4 16	4 32			8	4
	2 0.25	2 0.5	2 1	2 2	2 4	2 8	2 16	2 32			4	2
	1 0.25	1 0.5	1 1	1 2	1 4	1 8	1 16	1 32			2	1
	0.5 0.25	0.5 0.5	0.5 1	0.5 2	0.5 4	0.5 8	0.5 16	0.5 32			1	0.5
	ANTİSEPTİK											

Şekil 3.7. Antibiyotik ve antiseptik kombinasyonunun şematik görünümü.

	ANTİBİYOTİK VE ANTİSEPTİK KOMBİNASYON ALANI								KONTROL ALANI		MİK ALANI	
	64 0.25	64 0.5	64 1	64 2	64 4	64 8	64 16	64 32	+	-		
ANTİBİYOTİK	32 0.25	32 0.5	32 1	32 2	32 4	32 8	32 16	32 32	+	-		
	16 0.25	16 0.5	16 1	16 2	16 4	16 8	16 16	16 32	+	-		
	8 0.25	8 0.5	8 1	8 2	8 4	8 8	8 16	8 32	+	-		8
	4 0.25	4 0.5	4 1	4 2	4 4	4 8	4 16	4 32	+	-	8	4
	2 0.25	2 0.5	2 1	2 2	2 4	2 8	2 16	2 32	+	-	4	2
	1 0.25	1 0.5	1 1	1 2	1 4	1 8	1 16	1 32	+	-	2	1
	0.5 0.25	0.5 0.5	0.5 1	0.5 2	0.5 4	0.5 8	0.5 16	0.5 32	+	-	1	0.5
	ANTİSEPTİK											

Şekil 3.8. İnkübasyon sonrası mikroplakaların diyagramı.



Şekil 3.9. İnkübasyon sonrası örnek mikropolanın görünümü (Mavi alan: Antibiyotik ve antiseptik etkileşim sonucu alanı; Mor alan: Pozitif kontrol alanı; Yeşil alan: Negatif kontrol alanı; Turuncu alan: Antibiyotik MİK alanı; Sarı alan: Antiseptik MİK alanı).

İnkübasyon sonunda dama tahtası mikropolanında üreme görülmeyen en düşük konsantrasyonları içeren kuyucuğun hem antibiyotik hem de antiseptik için fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon (FİK) değerleri hesaplanıp toplanarak fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi (FİKİ) değeri bulundu ve en küçük FİKİ değeri baz alınarak kombinasyonun etkileşimi değerlendirildi. Aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanan FİKİ değerleri, Tablo 3.4'e göre yorumlanmıştır.

$$FİK_{\text{antiseptik/antibiyotik}} = \frac{\text{Kombinasyondaki antiseptik/antibiyotik MİK'i}}{MİK_{\text{antiseptik/antibiyotik}}}$$

$$FİKİ = FİK_{\text{antiseptik}} + FİK_{\text{antibiyotik}}$$

Tablo 3.4. FİKİ değerlendirme tablosu (Li ve ark, 2013).

FİKİ Değeri	Etkileşim
≤ 0.50	Sinerji
> 0.50-0.75	Kısmi sinerji
>0.75-1.00	Aditif etki
> 1.00-4.00	Etkisiz
> 4.00	Antagonizma

3.7. İstatiksel Analizler

E. faecalis ve *E. faecium* kökenleri arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için bağımsız örneklem T-testi uygulandı. Dört farklı antiseptik grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ değerlerine etkisi ile dört farklı antibiyotığın (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ değerlerine etkisi ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelendi. Bu verilerin analizinde SPSS versiyon 25.0 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Örneklerden Soyutlanan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Kökenlerinin Özellikleri

Kullanılan 50 kökenin tanımlanması ve sınır değere dayalı antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazında yapılmıştır. Aynı zamanda tüm kökenlerin ampisilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisine için net MİK değerleri manuel sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. 30 adet *Enterococcus faecalis* kökeninin tamamı yara örneğinden elde edilmiş olup, *Enterococcus faecium* kökenlerinin ise 16'sı yine yara örneklerinden soyutlanmıştır. Rektal sürüntü örneklerinden soyutlanan kökenlerin ise tamamı *E. faecium* kökeni olarak tanımlanmıştır. Kökenlerin örnek sayısına göre dağılımları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinin örnek türlerine göre dağılımları.

Örnek Türü	Köken	Örnek Sayısı
Apse	<i>E. faecalis</i>	2
	<i>E. faecium</i>	4
Rektal Sürüntü	<i>E. faecalis</i>	0
	<i>E. faecium</i>	4
Yara	<i>E. faecalis</i>	28
	<i>E. faecium</i>	12
Toplam		50

4.2. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

E. faecium kökenlerinin 6 adedi vankomisine dirençli enterokok (VRE) olup, bunlardan 4 adedi rektal sürüntü örneğinden, 2 adedi ise yara örneğinden soyutlanmıştır. Seçilen *E. faecalis* kökenlerinden sadece bir tanesi ampisiline dirençli olup, *E. faecium* kökenlerinin ise 16'sı ampisiline dirençlidir. Seçilen enterokok kökenlerinin hiç biri linezolid ve tigesikline dirençli değildir. *E. faecalis* ve *E.*

faecium kökenlerinin denenen antibiyotiklere ait direnç sayıları ve yüzdeleri Tablo 4.2’de yer almaktadır.

Tablo 4.2. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinin denenen antibiyotiklere karşı direnç sayıları ve yüzdeleri.

Antibiyotik	Dirençli		
	Tür	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ampisilin	<i>E. faecalis</i>	1	3
	<i>E. faecium</i>	16	80
Linezolid	<i>E. faecalis</i>	0	0
	<i>E. faecium</i>	0	0
Tigesiklin	<i>E. faecalis</i>	0	0
	<i>E. faecium</i>	0	0
Vankomisin	<i>E. faecalis</i>	0	0
	<i>E. faecium</i>	6	30

E. faecalis kökenlerinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri; ampisilin için 0.5-320 µg/mL aralığında olup %2’si dirençli, %98’i duyarlı, linezolid için 1-4 µg/mL aralığında olup tümü duyarlı, tigesiklin için 0.03-0.125 µg/mL aralığında olup tümü duyarlı, vankomisin için 0.5-4 µg/mL aralığında olup tümü duyarlı tespit edilmiştir. *E. faecium* izolatlarının MİK değerleri; ampisilin için 2-1280 µg/mL aralığında olup, %32’si dirençli, %68’i duyarlı, linezolid için 0.25-4 µg/mL aralığında olup tümü duyarlı, tigesiklin için 0.03-0.125 µg/mL aralığında olup tümü duyarlı ve vankomisin için 0.5-640 µg/mL aralığında olup %12’si dirençli, %88’i duyarlı tespit edilmiştir. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine ait MİK dağılımları Tablo 4.3’te sunulmuştur.

Antiseptiklerin *E. faecalis* kökenlerinde MİK değerleri; etilendiamintetraasetik asit (EDTA) için 195.31-781.25 µg/mL, klorheksidin (CHX) için 1.95-31.25 µg/mL, borik asit (BA) için 2500-10000 µg/mL, sitrik asit (CA) için 250-4000 µg/mL aralığında olup, *E. faecium* izolatlarında MİK değerleri ise EDTA için 195.31-781.25 µg/mL, CHX için 1.95 ile 15.62 µg/mL, BA için 1250-10000 µg/mL, CA için 500-4000 µg/mL aralığında tespit edilmiştir. Antiseptiklerin *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine ait MİK dağılımları Tablo 4.4 ve Tablo 4.5’te sunulmuştur.

Tablo 4.3. Antibiyotiklerin *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK değer dağılımları (µg/mL).

Tür	Antibiyotikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Dağılımları											
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	20	32	>64
<i>E. faecalis</i>	Ampisilin	-	-	-	-	1	8	16	4	-	-	-	1
	Linezolid	-	-	-	-	-	4	15	11	-	-	-	-
	Tigesiklin	2	6	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vankomisin	-	-	-	-	2	24	3	1	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	Ampisilin	-	-	-	-	-	-	3	1	1	-	1	14
	Linezolid	-	-	-	1	2	3	8	6	-	-	-	-
	Tigesiklin	1	11	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vankomisin	-	-	-	-	8	5	1	-	-	1	-	5

Tablo 4.4. EDTA ve klorheksidin *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK dağılımları (µg/mL).

Tür	Antiseptikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Dağılımları							
		1.95	3.90	7.81	15.62	31.25	195.31	390.62	781.25
		<i>E. faecalis</i>	EDTA	-	-	-	-	-	11
CHX	1		13	12	3	1	-	-	-
<i>E. faecium</i>	EDTA	-	-	-	-	-	7	12	1
	CHX	1	13	4	2	-	-	-	-

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit, CHX: Klorheksidin.

Tablo 4.5. Borik asit ve sitrik asitin *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK dağılımları (µg/mL).

Tür	Antiseptikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerlerinin Dağılımları								
		250	500	1000	1250	2000	2500	4000	5000	10000
<i>E. faecalis</i>	BA	-	-	-	-	-	2	-	27	1
	CA	1	4	6	-	18	-	1	-	-
<i>E. faecium</i>	BA	-	-	-	1	-	3	-	11	5
	CA	-	5	3	-	10	-	2	-	-

BA: Borik Asit, CA: Sitrik Asit.

Dama tahtası yöntemiyle etkileşimleri test edilen 10 kökene ait antibiyotik ile antiseptik MİK değerleri Tablo 4.6’da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Kombinasyon testleri için seçilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı antibiyotikler ile antiseptiklerin MİK değerleri (µg/mL).

Tür	Köken No	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri							
		AMP	LZD	TGC	VA	EDTA	CHX	BA	CA
<i>E. faecalis</i>	33	2	2	0.03	1	195.31	7.81	5000	500
	34	4	2	0.06	2	390.62	7.81	5000	4000
	37	4	4	0.12	4	195.31	3.90	5000	1000
	44	320	2	0.03	4	390.62	3.90	5000	2000
	47	1	4	0.06	1	195.31	7.81	5000	2000
<i>E. faecium</i>	8	640	1	0.06	640	390.62	15.62	5000	2000
	10	1280	4	0.12	80	195.31	1.95	5000	2000
	11	2	4	0.06	1	195.31	3.90	5000	4000
	12	1280	4	0.12	20	195.31	3.90	10000	2000
	20	160	4	0.06	2	390.62	3.90	5000	2000

AMP: Ampisilin, LZD: Linezolid, TGC: Tigesiklin, VA: Vankomisin, EDTA: Etilendiamintetraasetik asit, CHX: Klorheksidin, BA: Borik Asit, CA: Sitrik Asit.

4.3. Antibiyotiklerle Antiseptiklerin Kombinasyon Sonuçları

Antibiyotik ve antiseptiklerin kombinasyon testleri için, beş *E. faecalis* ve beş *E. faecium* olmak üzere 10 enterokok kökeni seçilmiştir. Antibiyotik ve antiseptik etkileşimlerinin yorumu, Li ve ark., (2013) ile Odds’un (2003) önerdiği değerlendirme kriterleri baz alınarak üç farklı şekilde tabloda sunulmuştur. Ancak, çalışmamızda kombinasyon etkileşimleri, Li ve ark. (2013), makalesine göre yorumlanmıştır. Sinerji testlerinin yorumlanmasında temel alınan sınır değerleri Tablo 4.7’de belirtilmiştir.

Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları Tablo 4.8’de sunulmuş olup EDTA ile ampisilin kombinasyonu bir *E. faecalis* kökeninde etkisiz bulunmuş, bir *E. faecium* kökeninde ise sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Diğer tüm *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenleri kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. EDTA ile linezolid kombinasyonu, *E. faecalis* ve *E. faecium*’un birer kökeninde etkisiz olup bir *E. faecalis* kökeninde ise sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Bu kombinasyonda diğer tüm kökenler kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. EDTA ile tigesiklin kombinasyonunda, *E. faecalis*’in sadece bir kökeninde sinerjik etkileşim

gözlenmiştir, diğer ikişer kökeninde ise kısmi sinerji ile sonuçlanmış ve etkisiz olduğu saptanmıştır. *E. faecium*'un iki kökeninde sinerji gözlenmiş, üç kökeninde ise kısmi sinerji saptanmıştır. EDTA ile vankomisin kombinasyonunda, *E. faecalis*'in iki kökeni sinerji, diğer üç kökeni kısmi sinerji ile sonuçlanmış, buna karşılık, *E. faecium*'un ise iki kökeni kısmi sinerji, diğer üç kökeni sinerji ile sonuçlanmıştır.

Tablo 4.7. Sinerji testlerinin yorumlanmasında temel alınan sınır değerleri.

Farklı Yorumlar ve FİKİ Değerleri					
1*		2**		3**	
FİKİ Değeri	Yorum	FİKİ Değeri	Yorum	FİKİ Değeri	Yorum
≤0.5	Sinerji	<1	Sinerji	≤0.5	Sinerji
>0.5-0.75	Kısmi Sinerji	≥1	Antagonizma	>0.5-4	Etkisiz
>0.75-1	Aditif Etki			>4	Antagonizma
>1-4	Etkisiz				
>4	Antagonizma				

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi.

*: Li ve ark. (2013) referans alınarak hazırlanmıştır.

** : Odds, 2003 referans alınarak hazırlanmıştır.

Tablo 4.8. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı EDTA ile dört antibiyotığın sinerjik etkileşimi.

Tür	Köken No	ETİLENDİAMİNTETRAASETİK ASİT															
		AMPİSİLİN				LİNEZOLİD				TİGESİKLİN				VANKOMİSİN			
		FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3
<i>E. faecalis</i>	33	1.125	E	AN	E	1.062	E	AN	E	1.062	E	AN	E	0.750	K.S.	S	E
	34	0.507	K.S.	S	E	0.375	S	S	S	0.531	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
	37	0.562	K.S.	S	E	0.503	K.S.	S	E	0.281	S	S	S	0.312	S	S	S
	44	0.562	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	1.062	E	AN	E	0.500	S	S	S
	47	0.562	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
<i>E. faecium</i>	8	0.625	K.S.	S	E	1.062	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E
	10	0.515	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E	0.312	S	S	S	0.500	S	S	S
	11	0.562	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E	0.750	K.S.	S	E
	12	0.515	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.375	S	S	S
	20	0.187	S	S	S	0.625	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.500	S	S	S

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi, Y: Yorum, K.S.: Kısmi Sinerji, S: Sinerji, A: Aditif, E: Etkisiz, AN: Antagonizma.

Klorheksidin glukonat (CHX) ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları Tablo 4.9'da sunulmuş olup CHX ile ampisilin kombinasyonu, *E. faecalis* kökenlerinin ikisinde sinerji, üçünde ise kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. Aynı

kombinasyon, *E. faecium* kökenlerinin ise birinde sinerji, birinde kısmi sinerji ile sonuçlanmış diğer tüm kökenlerde ise etkisiz olduğu saptanmıştır. CHX ile linezolid kombinasyonunda, *E. faecalis*'in bir kökeni aditif, bir kökeni sinerji ile sonuçlanmış, diğer tüm kökenler kısmi sinerji göstermiştir. CHX ile tigesiklin kombinasyonunda, sadece bir *E. faecalis* kökeni sinerjik etkileşim göstermiş diğer tüm kökenler kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. Bu kombinasyonda, *E. faecium* kökenlerinin yalnız birinde sinerjik etkileşim gözlenmiş, diğer ikisinde kısmi sinerji ile sonuçlanmış ve iki kökende ise etkisiz olduğu saptanmıştır. CHX ile vankomisin kombinasyonu, *E. faecalis* kökenlerinin birinde kısmi sinerji ile sonuçlanmış, diğer tüm kökenlerde sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Aynı kombinasyon, *E. faecium*'un iki kökeninde kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. Ayrıca diğer iki kökende sinerjik etkileşim gözlenmiş, bir kökende ise etkisiz olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.9. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı klorheksidin diglukonat ile dört antibiyotığın sinerjik etkileşimi.

Tür	Köken No	KLORHEKSİDİN GLUKONAT															
		AMPİSİLİN				LİNEZOLİD				TİGESİKLİN				VANKOMİSİN			
		FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3
<i>E. faecalis</i>	33	0.625	K.S.	S	E	0.503	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.562	K.S.	S	E
	34	0.507	K.S.	S	E	0.503	K.S.	S	E	0.507	K.S.	S	E	0.500	S	S	S
	37	0.515	K.S.	S	E	0.257	S	S	S	0.507	K.S.	S	E	0.250	S	S	S
	44	0.312	S	S	S	1.00	A	AN	E	0.562	K.S.	S	E	0.500	S	S	S
	47	0.500	S	S	S	0.503	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.500	S	S	S
<i>E. faecium</i>	8	1.015	E	AN	E	0.515	K.S.	S	E	1.015	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E
	10	1.015	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E	1.015	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E
	11	0.515	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.750	K.S.	S	E	0.257	S	S	S
	12	1.015	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E	0.507	K.S.	S	E	1.062	E	AN	E
	20	0.312	S	S	S	0.515	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.500	S	S	S

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi, Y: Yorum, K.S.: Kısmi Sinerji, S: Sinerji, A: Aditif, E: Etkisiz, AN: Antagonizma.

Borik asit ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları Tablo 4.10'da sunulmuş olup borik asit ile ampisilin kombinasyonunda, üç *E. faecalis* ve üç *E. faecium* kökenine karşı sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Aynı kombinasyonda, bir *E. faecalis*, iki *E. faecium* kökeninde kısmi sinerji gözlenirken, bir *E. faecalis* kökeninde ise kombinasyonun etkisiz olduğu saptanmıştır. Borik asit ile linezolid kombinasyonunda, iki *E. faecalis* ve iki *E. faecium* kökenine karşı sinerjik etkileşim, diğer kökenlere karşı ise kısmi sinerji tespit edilmiştir. Borik asit ile tigesiklin

kombinasyonunda, bir *E. faecalis* ve üç *E. faecium* kökenine karşı sinerjik etkileşim, üç *E. faecalis* ve bir *E. faecium* kökenine karşı kısmi sinerji görülürken, bir *E. faecalis* ve bir *E. faecium* kökenine karşı ise kombinasyonun etkisiz olduğu saptanmıştır. Borik asit ile vankomisin kombinasyonunda, iki *E. faecalis* ve iki *E. faecium* kökenine karşı sinerji, kalan üçer kökene karşı ise kısmi sinerji gözlenmiştir.

Tablo 4.10. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı borik asit ile dört antibiyotiğin sinerjik etkileşimi.

Tür	Köken No	BORİK ASİT															
		AMPİSİLİN				LİNEZOLİD				TİGESİKLİN				VANKOMİSİN			
		FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3
<i>E. faecalis</i>	33	0.515	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
	34	0.312	S	S	S	0.312	S	S	S	1.015	E	AN	E	0.531	K.S.	S	E
	37	1.015	E	AN	E	0.507	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.375	S	S	S
	44	0.312	S	S	S	0.500	S	S	S	0.507	K.S.	S	E	0.500	S	S	S
	47	0.500	S	S	S	0.507	K.S.	S	E	0.507	K.S.	S	E	0.507	K.S.	S	E
<i>E. faecium</i>	8	0.375	S	S	S	0.500	S	S	S	0.562	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E
	10	0.507	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.500	S	S	S	0.375	S	S	S
	11	0.625	K.S.	S	E	0.507	K.S.	S	E	0.375	S	S	S	0.531	K.S.	S	E
	12	0.500	S	S	S	0.507	K.S.	S	E	1.015	E	AN	E	0.250	S	S	S
	20	0.312	S	S	S	0.503	K.S.	S	E	0.375	S	S	S	0.750	K.S.	S	E

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi, Y: Yorum, K.S.: Kısmi Sinerji, S: Sinerji, A: Aditif, E: Etkisiz, AN: Antagonizma.

Sitrik asit ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları Tablo 4.11’de sunulmuştur. Sitrik asit ve ampisilin kombinasyonu, test edilen *E. faecalis* ve *E. faecium*’un iki farklı kökeninde sinerjik etkileşim göstermiştir. İki kökeninde ise kısmi sinerji gözlemlenmiştir. Ayrıca, bir *E. faecalis* kökeninde bu kombinasyon etkisiz bulunurken, bir *E. faecium* kökeninde ise aditif etki tespit edilmiştir. Sitrik asit ve linezolid kombinasyonunda, *E. faecium*’un üç kökeninde sinerjik etkileşim, diğer tüm *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinde ise kısmi sinerji tespit edilmiştir. Sitrik asit ve tigesiklin kombinasyonu, tüm *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinde kısmi sinerji ile sonuçlanmıştır. Sitrik asit ve vankomisin kombinasyonu, bir *E. faecalis* kökeninde ise aditif etkileşim göstermiş, bir *E. faecium* kökeninde sinerji ile sonuçlanmış olup diğer tüm kökenlerde ise kısmi sinerji saptanmıştır.

Tablo 4.11. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı sitrik asit ile dört antibiyotiğin sinerjik etkileşimi.

Tür	Köken No	SİTRİK ASİT															
		AMPİSİLİN				LİNEZOLİD				TİGESİKLİN				VANKOMİSİN			
		FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3	FİKİ	Y1	Y2	Y3
<i>E. faecalis</i>	33	0.500	S	S	S	0.625	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	1.00	A	AN	E
	34	0.312	S	S	S	0.562	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
	37	1.031	E	AN	E	0.562	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E
	44	0.562	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
	47	0.625	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
<i>E. faecium</i>	8	0.625	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.531	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E
	10	0.531	K.S.	S	E	0.500	S	S	S	0.531	K.S.	S	E	0.562	K.S.	S	E
	11	0.375	S	S	S	0.500	S	S	S	0.531	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E
	12	1.00	A	AN	E	0.625	K.S.	S	E	0.515	K.S.	S	E	0.375	S	S	S
	20	0.187	S	S	S	0.625	K.S.	S	E	0.531	K.S.	S	E	0.625	K.S.	S	E

FİKİ: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon İndeksi, Y: Yorum, K.S.: Kısmi Sinerji, S: Sinerji, A: Aditif, E: Etkisiz, AN: Antagonizma.

4.4. İstatistiksel Analizler

E. faecalis ve *E. faecium* kökenleri arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için uygulanan bağımsız örneklem T-testi sonuçlarına göre;

E. faecalis grubunun ortalama FİKİ değeri $0,56267 \pm 0,021609$ olarak bulunmuştur.

E. faecium grubunun ortalama FİKİ değeri ise $0,56550 \pm 0,022037$ olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p = 0,927$).

Bu durum, iki enterokok türü arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Tablo 4.12’de *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenleri arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için uygulanan bağımsız örneklem T-testi sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.12. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenleri arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmek için uygulanan bağımsız örneklem T-testi sonuçları.

Group Statistics					
	Specimens	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FİKİ	<i>E. faecalis</i>	80	.56267	.193278	.021609
	<i>E. faecium</i>	80	.56550	.197101	.022037

Dört farklı antiseptik grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ değerlerine etkisi için kullanılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçlarına göre;

EDTA grubunun ortalama değeri $0,58905 \pm 0,034202$,

CHX grubunun ortalama değeri $0,58228 \pm 0,035486$,

BA grubunun ortalama değeri $0,51652 \pm 0,027271$,

CA grubunun ortalama değeri $0,56850 \pm 0,024569$ olarak bulunmuştur.

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($F= 1,142$; $p = 0,334$). Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te dört farklı antiseptik grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ değerlerine etkisi için kullanılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları sunulmuştur.

Tablo 4.13. Dört farklı antiseptik grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ değerlerine etkisi için kullanılan tanımlayıcı varyans analiz sonuçları.

Descriptives						
FİKİ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
					EDTA	40
CHX	40	.58228	.224434	.035486	.51050	.65405
BA	40	.51652	.172474	.027271	.46137	.57168
CA	40	.56850	.155389	.024569	.51880	.61820
Total	160	.56409	.194589	.015384	.53370	.59447

Tablo 4.14. Dört farklı antiseptik grubunun (EDTA, CHX, BA, CA) FİKİ değerlerine etkisi için kullanılan tek yönlü varyans analizi (ANOVA) sonuçları.

ANOVA					
FİKİ	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.129	3	.043	1.142	.334
Within Groups	5.891	156	.038		
Total	6.021	159			

Dört farklı antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ değerlerine etkisinin uygulanan tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre;

AMP grubunun ortalama değeri $0,56935 \pm 0,038646$,

LZD grubunun ortalama değeri $0,55928 \pm 0,024934$,

TGC grubunun ortalama değeri $0,58612 \pm 0,032019$,

VA grubunun ortalama değeri $0,54160 \pm 0,026309$ olarak bulunmuştur.

Gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F = 0,363$; $p = 0,780$). Tablo 4.15 ve Tablo 4.16’da dört farklı antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ değerlerine etkisinin uygulanan tek yönlü varyans analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.15. Dört farklı antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ değerlerine etkisinin uygulanan tanımlayıcı varyans analiz sonuçları.

Descriptives						
FİKİ	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
AMP	40	.56935	.244422	.038646	.49118	.64752
LZD	40	.55928	.157696	.024934	.50884	.60971
TGC	40	.58612	.202503	.032019	.52136	.65089
VA	40	.54160	.166390	.026309	.48839	.59481
Total	160	.56409	.194589	.015384	.53370	.59447

Tablo 4.16. Dört farklı antibiyotiğin (AMP, LZD, TGC, VA) FİKİ değerlerine etkisinin uygulanan tek yönlü varyans analizi sonuçları.

ANOVA					
FİKİ	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.042	3	.014	.363	.780
Within Groups	5.979	156	.038		
Total	6.021	159			

5. TARTIŞMA

Enterokoklar, Gram pozitif, katalaz negatif, L-pirolidonil- β -naftilamid (PYR) testi pozitif, spor oluşturmeyen ve fakültatif anaerop bakterilerdir. Doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da gastrointestinal kanalın üyesidir (Levinson, 2022). *Enterococcus* spp. kaynaklı yumuşak doku ve yara enfeksiyonları, dünya çapında artmaktadır (Rajkumari ve ark., 2014).

Günümüzde, özellikle kronik yarası olan hastalarda, antibiyotiklerin aşırı reçetelenmesi yaygın bir sorundur. Bu durum, çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkışı ve antimikrobiyal direncin yayılması riskini artırmaktadır. Uzmanlar, enfekte yaraların antiseptiklerle tedavi edilmesi ve lokal enfeksiyonlarda gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması gerektiği konusunda hemfikirdir. Ancak antiseptikler, enfeksiyonları önlemede veya tedavi etmede tek başına yeterli değildir ve antibiyotiklerle desteklenmelidir (Nair ve ark., 2023).

Antiseptikler, cilt, mukoza zarları, yüzey yaraları ve diğer canlı dokularda mikrobiyal büyümeyi engellemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Yara bakımında, antiseptik preparatların ve özel pansumanların dahil olduğu kapsamlı lokal tedavi süreçleri büyük önem taşır. Etkili bir antiseptik, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar da dahil olmak üzere, geniş bir antimikrobiyal aktiviteye (bakteriler, virüsler ve mantarlar) sahip olmalıdır (Babalska ve ark., 2021).

Borik asit, etakridin laktat, potasyum permanganat, hidrojen peroksit, iyodoform ve etanolik iyot solüsyonu gibi bileşikler, yara bakımında kullanılan eski antiseptiklere örnek olarak verilebilir. Her birinin birçok dezavantajı bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak, zayıf antimikrobiyal etkinlik, bakterilerde artan direnç, biyofilmleri delme kapasitesinin yetersizliği, doku toleransının düşük olması, ağrıya neden olma, alerjik tepkilere yol açma, sitotoksikite ve/veya kanserojenlik ile protein yükleri altında etkisiz hale gelme gibi sorunlar sayılabilir (Babalska ve ark., 2021).

Yara bakımına ek olarak antiseptiklerin önemli bir kullanım alanı da diş hekimliğidir. Kök kanal tedavisinin başarılı olabilmesi için, üç boyutlu kök kanal dolumu öncesinde, kanal içinin bakterilerden arındırılması amacıyla antiseptik olan yıkama solüsyonları (irrigant) ve medikamanlar kullanılabilir. Ayrıca,

başarısız endodontik tedaviler sonucunda gelişen sekonder apikal periodontitiste ise en çok *E. faecalis* öne çıkmaktadır (Berman ve Hargreaves, 2020). Bunun yanı sıra, kök kanallarından, *E. faecium* kökenlerinin de izole edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Dahlén ve ark., 2000; Murad ve ark., 2014). *E. faecalis* ise dentin tübülleri içerisine oldukça fazla (yaklaşık 400-1000 µm kadar) penetre olabilir ve endodontik aletler ve yıkama solüsyonlarının hareketinden kaçabilir (Kayaoğlu ve Ørstavik, 2004). Kanal içi antimikrobiyallere direnebilir. Ayrıca direnç genlerine de sahip olduğundan kanal medikamanı olan kalsiyum hidroksite direnç gösterebilir. (Bystrom ve ark., 1985). Sodyum hipokloritin (NaOCl), *E. faecalis* üzerinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, besinin yeterli bulunduğu durumlarda *E. faecalis*, NaOCl'e karşı da direnç geliştirebilir (Laplace ve ark., 1997). Ayrıca, kök kanal tedavisinde antibiyotikli patlar kullanılmaktadır ve bunlara mikrobiyal direnç söz konusudur. Endodonti alanında henüz ideal bir yıkama solüsyonu veya medikaman bulunmamasıyla birlikte bu alanda yapılacak çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (Berman ve Hargreaves, 2020). Haznedaroğlu ve Ersev'in (2001) çalışmasında, tetrasiklin kanal içinde yıkama solüsyonu olarak kullanılmış ve enfekte kanal iç duvarlarında oluşan biyofilm tabakasının kaldırılmasında, %50'lik sitrik asitle benzer sonuçların alındığı ve tetrasiklin, dentin yapısına, sitrik asitten daha az zarar verdiği bildirilmiştir. Somanath ve ark. (2015) enterokoklarda etkili bir antibiyotik olan linezolidin kök kanal içi antimikrobiyal etkinliğini araştırmışlar ve linezolidin *E. faecalis* kökenlerine karşı kısa süre etkili olduğunu ve 72 saat sonra antimikrobiyal etkisinin kademeli olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızla benzer hipoteze sahip Subbiya ve ark. (2021), *E. faecalis* kökenine karşı kök kanal antiseptik medikamanlarından kalsiyum hidroksit ile gentamisin ve daptomisin kombinasyonunu araştırmışlardır. Çalışmalarında, *E. faecalis* kökenine karşı kalsiyum hidroksit ile gentamisin veya kalsiyum hidroksit ile daptomisin kombinasyonunun, kalsiyum hidroksitin tek başına oluşturduğu inhibisyon zonundan daha fazla olduğunu ve kullanılan antibiyotiklerle kalsiyum hidroksit arasında sinerjik etkileşim görüldüğünü ifade etmişlerdir. Ayrıca, çalışmamızda seçilen antiseptiklerin yara lezyonlarındaki antibakteriyel etkinliğine yönelik çeşitli çalışmalar literatürde yer almaktadır (Coles ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2022; Cole ve ark., 2015; Finnegan ve Percival, 2015; Sedighi-Pirsaraei ve ark., 2024; Bagheri ve ark., 2024). Çalışmamızda seçilen antibiyotik-antiseptik kombinasyonlarından elde daptomisin, linezolid ve tigesiklin direnç oranlarını araştırmışlardır. *E. faecalis* ve *E.*

edilecek verilerin, enterokok kaynaklı yara ve endodontik enfeksiyonların tedavi etkinliği açısından yol gösterici olabileceği öngörülmektedir.

EUCAST rehberine göre enterokokların tedavisinde ampicilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin kullanılmaktadır (EUCAST, 2024). Bu nedenle çalışmamızda bu antibiyotikler tercih edilmiştir. Bu antibiyotik grubunun içinde, linezolid ve tigesiklin gibi çok etkili antibiyotikler bulunsa da güncel veriler vankomisin başta olmak üzere konu antibiyotiklerde direnç oranlarının arttığını göstermektedir. Dadashi ve ark. (2021), dünya çapında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı daptomisin, linezolid ve tigesiklin direnç oranlarını araştırmışlardır. *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinin sırasıyla daptomisine direnç oranı %0.1 ve %9, linezolide direnç oranı %2.2 ve %1.1 ve tigesikline direnç oranı ise %0.3 ve %1 olarak rapor edilmiştir. Bulut ve ark. (2024) ise *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinde vankomisin direncini sırasıyla %2.4 ve %7.6 tespit etmişlerdir. Öcal ve ark. (2017) kan kültürlerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinde daptomisin ve linezolid için direnç saptamamışlardır. Gök ve ark. (2020), çeşitli klinik örneklerden elde edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerinde ampicilin için direnç oranlarını sırasıyla, %38.8 ve %93.4, vankomisin için %0 ve %8.2 ve linezolid için ise % 0 ve % 3.3 olarak bildirmişlerdir. Guan ve ark. (2024), küresel olarak ilaca dirençli *E. faecalis* suşlarının yaygınlığının zamanla arttığını, direnç oranlarının ampicilin için %9.5, vankomisin için %4.3, tigesiklin için %0.7 ve linezolid için ise %1.3 olduğunu rapor etmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda enterokok türlerine karşı saptanan ayrıntılı antibiyotik direnç oranları Tablo 5.1.'de sunulmuştur.

Çalışmamızda seçtiğimiz antibiyotik ve antiseptiklerin etkinliğinin araştırıldığı 50 enterokok türü belirli bir zaman dilimi içinde toplanan örnekler olmayıp kombinasyon çalışmalarının özelinde antibiyotiklere dirençli suşlardan seçilmiştir. Bu nedenle çalışma havuzumuzu oluşturan enterokok türlerinin söz konusu antibiyotiklere direnç durumu genel direnç oranlarını yansıtmamaktadır. Köken havuzumuz dâhilinde seçtiğimiz toplam 50 adet *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatının sırasıyla %3 ve %80'i ampisiline dirençlidir. Vankomisine direnç %30 oranında sadece *E. faecium* izolatlarında bulunmaktadır. Çalışma havuzumuzda yer

alan enterokok izolatlarının hiçbirinde tigesiklin ve linezolid direnci yer almamaktadır.

Tablo 5.1. Türkiye’de ve dünyada yapılmış çalışmalarda *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı antibiyotiklerin direnç oranları (%).

Araştırmacılar	Yayın yılı	Köken Özelliği	Ampisilin	Linezolid	Tigesiklin	Vankomisin
Öcal ve ark.	2017	<i>E. faecalis</i>		0		
		<i>E. faecium</i>		0		
Gök ve ark.	2020	<i>E. faecalis</i>	38.8	0		0
		<i>E. faecium</i>	93.4	3.3		8.2
Dadashi ve ark.	2021	<i>E. faecalis</i>		2.2	0.3	
		<i>E. faecium</i>		1.1	1	
Bulut ve ark.	2024	<i>E. faecalis</i>				2.4
		<i>E. faecium</i>				7.6
Guan ve ark.	2024	<i>E. faecalis</i>	9.5	1.3	0.7	4.3

Kök kanal tedavisinde kanal içi dezenfeksiyonda EDTA, CHX gibi geleneksel antiseptikler kullanılmakta olup bunların yanı sıra borik asit ve sitrik asitin etkinliğine yönelik araştırmalar devam etmektedir (Berman ve Hargreaves, 2020; Turk ve ark., 2015). Ayrıca, aynı antiseptiklerin yara lezyonlarındaki etkinliğine yönelik de çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (Coles ve ark., 2024; Zhang ve ark., 2022; Cole ve ark., 2015; Finnegan ve Percival, 2015; Sedighi-Pirsaraei ve ark., 2024; Bagheri ve ark., 2024).

5.1. Antiseptiklerin Antibakteriyel Etkinlikleri

EDTA, Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri öldürebildiği için antibakteriyel olarak kullanılmakta olup ilaçlarda, gıdalarda ve kozmetikte katkı maddesi ve koruyucu madde olarak da bulunmaktadır (Paolieri, 2017). Ayrıca şelatör olup smear tabakasının mineralize kısmını uzaklaştırması sebebiyle endodontide sık kullanılan irrigasyon solüsyonudur (Berman ve Hargreaves, 2020). Hamoud ve ark. (2015) çalışmasında, EDTA solüsyonu 4000 µg/mL ile 7.5 µg/mL konsantrasyonları arasında hazırlanmış ve VRE VanB kalite kontrol kökeni olan ATCC 31299 *E. faecalis* kökeninde bu antiseptiğe ait MİK değerini 250 µg/mL olarak tespit

etmişlerdir. Farklı bir çalışmada, Giardino ve ark. (2022), EDTA solüsyonunun pulpasız dişlerden izole edilmiş referans *E. faecalis* ATCC 4083 suşuna ait MİK değerini 42500 µg/mL olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda EDTA solüsyonu 12500-6,10 µg/mL aralığında hazırlanmış olup 50 adet klinik enterokok izolatında EDTA için MİK aralığı 195.31-781.25 µg/mL aralığında bulunmuştur. Kullandığımız referans *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6057 suşları için EDTA MİK değeri sırasıyla, 1562.5 µg/mL ve 390.6 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Çalışmada kullandığımız klinik enterokok izolatları ve referans *E. faecium* suşu için elde ettiğimiz MİK değeri, Hamoud ve ark. tarafından elde edilen MİK değeri ile kıyaslanabilir olmakla birlikte, kullandığımız referans *E. faecalis* izolatu için elde ettiğimiz MİK değeri yüksek bulunmuştur. Bu durumun izolat farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Klorheksidin, Gram pozitif ve negatif bakteriler ile mayalara karşı etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyal ajandır (Berman ve Hargreaves, 2020). Topikal antiseptik kremlerde, ağız gargaralarında, diş jellerinde, ürolojide kateter sterilizasyonunda, mesane irrigasyonunda, medikal yara bandajları, tozları, spreyleri ve kremlerinde de kullanılmaktadır. Ayrıca oral kavitede dental plak oluşumunun engellenmesi, gingivitis ve periodontitisin iyileştirilmesi gibi periodontal tedavide, çürüğün önlenmesinde, cerrahi operasyonlar sonrası gelişebilecek oral enfeksiyonlarda kullanılan etkili bir ajandır (Adıgüzel, 2015). Literatüre bakıldığında, Gorski ve ark. (2024), çeşitli kliniklerden elde edilmiş kan, idrar, dışkı, rektal, perianal, yara ve cilt sürüntü örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı klorheksidinin MİK değerlerini sırasıyla 32 ve 16 µg/mL olarak belirlemiştir. Surana ve ark. (2024) çalışmasında *E. faecalis* ATCC 29212 suşuna karşı klorheksidinin MİK değerini 15.6-31.25 µg/mL olarak tespit etmiştir. Yine, Duque ve ark. (2023), yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisine dirençli *E. faecalis* ATCC 51299 kökenine karşı klorheksidinin MİK değerini 7.8 µg/mL olarak bildirmiştir. Suller ve Russell (1999), vankomisine dirençli enterokok klinik kökenlerinde klorheksidin için MİK değerini 4 ile 6 µg/mL aralığında saptamıştır. Morrissey ve ark. (2014), *E. faecium* ve *E. faecalis* kökenlerine ait klorheksidinin MİK değerlerini sırasıyla, 16 ve 32 µg/mL olarak bildirmiştir. Pereira ve ark. (2022), son yıllarda patojen karakterli *E. faecalis* kökenlerine ait klorheksidinin MİK değerini, ortalama 5.4 µg/mL olarak belirtmiştir. Bhardwaj ve ark. (2016), VanA tipi

vankomisin direnci genlerini barındıran A1 kladına ait cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu kökenleri üzerinde klorheksidinin MİK değerini 4.9 µg/mL olarak rapor etmişlerdir. Ayrıca, bazı çalışmalarda *E. faecium* ve *E. faecalis* kökenleri üzerinde klorheksidin MİK'lerinin 0.5 ile 16 µg/mL arasında değiştiği ve VRE veya vankomisine duyarlı enterokoklar için klorheksidin MİK'lerinin benzer olduğu bildirilmiştir (Suller ve Russell, 1999; Beier ve ark., 2008; Kõljalg ve ark., 2002; Koburger ve ark., 2010; Barry ve ark., 1999). Sy ve ark. (2021), periapikal lezyonu olan bir hastadan izole edilen *E. faecalis* kökeni kullanarak CHX'in MİK değerini 2 µg/mL olarak tespit etmişlerdir. Grzybowska ve ark. (2007) çalışmalarında klinik örneklerden, ilaçlardan ve çevreden izole ettikleri Gram pozitif bakterilere karşı klorheksidinin MİK değerlerini 0.3-10 µg/mL aralığında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda deneğimiz 50 adet klinik enterokok kökenine karşı klorheksidinin MİK aralığı 1.95- 31.25 µg/mL aralığında olup, referans *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6057 kökenleri için ise sırasıyla, 3.90 µg/mL ve 15.62 µg/mL olarak saptanmıştır. Yukarıda da tartışıldığı gibi klorheksidine karşı diğer çalışmalarda elde edilen MİK değerleri bizim verilerimiz ile uyumlu bulunmuştur.

Borik asit, antiseptik, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip olup, otitis eksterna tedavisinde, tekrarlayan vajinal maya enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında, ayrıca küçük yanık ve kesiklerin pansumanında kullanılmıştır (Türk ve ark., 2015). Bu patolojilerin yanı sıra kök kanal sisteminde endodontik irrigasyon ajanı olarak kullanımı gündemdedir (Özbek ve ark., 2021). İnce ve ark. (2023), *E. faecalis* ATCC 29212 kökenine karşı borik asit MİK değerini 1930 µg/mL olarak belirlemiştir. Farklı bir çalışmada, Grzybowska ve ark. (2007) klinik örneklerden, ilaçlardan ve çevreden izole ettikleri Gram pozitif bakterilere karşı borik asitin MİK değerlerini 1600-6400 µg/mL aralığında saptamışlardır. Çalışmamızda deneğimiz 50 adet klinik enterokok izolatına karşı borik asidin MİK aralığı 1250-10000 µg/mL aralığında olup, referans *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6057 kökenleri için ise sırasıyla, 5000 µg/mL ve 2500 µg/mL olarak saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler literatürde bulunan az sayıdaki çalışma ile uyumludur.

Sitrik asit, zararsız doğası ve metal iyonlarını şelatlama, ayırma özelliklerinden dolayı gıda, ilaç, kimya ve hatta metalurji endüstrilerinde uygulamaları vardır (Amato ve ark., 2020; Hu ve ark., 2019). Endodontide kök kanallarının irrigasyonu ve smear tabakasının uzaklaştırılması amacıyla %1 ile %50

arasında değişen konsantrasyon aralığında kullanılmaktadır (Agrawal Vineet ve ark., 2014). Her ne kadar sitrik asit benzer konsantrasyonlarda etilendiamintetraasetik asitten (EDTA) biraz daha güçlü görünse de her iki ajan da smear tabakasını gidermede yüksek etkinlik göstermektedir. Bakteriyel reme inhibisyonunun karşılaştırılması, EDTA'nın antibakteriyel etkilerinin sitrik asit ve %0.5 NaOCl'den daha güçlü, ancak %2.5 NaOCl ve %0.2 klorheksidinden daha zayıf olduğunu göstermiştir (Berman ve Hargreaves, 2020). Literatürde sitrik asidin enterokok türlerine karşı etkinliğine yönelik tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Giardino ve ark. (2022), *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde sitrik asitin MİK değerini 6250 µg/mL olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda denediğimiz 50 adet klinik enterokok izolatına karşı sitrik asidin MİK aralığı 250-4000 µg/mL aralığında olup, referans *E. faecalis* ATCC 29212 ve *E. faecium* ATCC 6057 kökenleri için ise sırasıyla, 2000 µg/mL ve 1000 µg/mL olarak saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler, Giardino ve ark. (2022) tarafından bildirilen veriler ile kıyaslanabilir lde uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda seçtiğimiz antiseptiklerden özellikle EDTA, borik asit ve sitrik asidin enterokok türlerine karşı etkinliğine yönelik sınırlı sayıda çalışma olup, elde ettiğimiz verilerin literatürde önemli bir boşluğu doldurduğu ve özgün değerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Özellikle yara ve endodontik enfeksiyonlarda önemli bir yeri olan enterokok türlerinde görülen direnç gelişiminin nlenmesine de katkı sağlayabilir. Çalışmamızda yer alan antiseptiklerin MİK değerleri ile diğer çalışma sonuçlarının karşılaştırması Tablo 5.2'de yer almaktadır.

Tablo 5.2. Çeşitli çalışmalarda *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı antiseptiklerin MİK değerleri (µg/mL).

Yazar	Yıl	Tür	Kaynak	Köken No.	Antibakteriyel	MİK (µg/mL)
Hamoud ve ark.	2015	<i>E. faecalis</i>	ATCC	31299	EDTA	250
Giardino ve ark.	2022	<i>E. faecalis</i>	ATCC	4083	EDTA	42500
		<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212		1562.50
Bu çalışma	2024	<i>E. faecium</i>	ATCC	6057	EDTA	390.62
		<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken			195.31-781.25
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken			
Suller ve Russell	1999	<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken		CHX	4-6
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken		CHX	
Morrissey ve ark.	2014	<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken		CHX	32
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken		CHX	16
Bhardwaj ve ark.	2016		Van A tip VRE		CHX	4.9
Pereira ve ark.	2022	<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken		CHX	5.4
Duque ve ark.	2023	<i>E. faecalis</i>			CHX	7.8
Surana ve ark.	2024	<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212	CHX	15.6-31.25
Gorski ve ark.	2024	<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken		CHX	32
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken		CHX	16
		<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212		3.90
Bu çalışma	2024	<i>E. faecium</i>	ATCC	6057	CHX	15.62
		<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken			1.95-31.25
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken			
Grzybowska ve ark.	2007	Gram pozitif			BA	1600-6400
İnce ve ark.	2023	<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212	BA	1930
		<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212		5000
Bu çalışma	2024	<i>E. faecium</i>	ATCC	6057	BA	2500
		<i>E. faecalis</i>				1250-10000
		<i>E. faecium</i>				
Giardino ve ark.	2022	<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212	CA	6250
		<i>E. faecalis</i>	ATCC	29212		2000
Bu çalışma	2024	<i>E. faecium</i>	ATCC	6057	CA	1000
		<i>E. faecalis</i>	Klinik Köken			250-4000
		<i>E. faecium</i>	Klinik Köken			

AS: Antiseptik, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, EDTA: Etilendiamintetraasetik asit, CHX: Klorheksidin, BA: Borik asit, CA: Sitrik asit, VRE: Vankomisine dirençli enterokok, ATCC: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu.

5.2. Antibiyotikler ile Antiseptiklerin Kombinasyonları

Günümüzün önemli sorunlardan biri antimikrobiyal dirençtir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün “yüksek öncelikli” olarak adlandırdığı patojenlerden biri enterokoklardır (WHO, 2024). Antimikrobiyal dirence alternatif yaklaşımlardan biri de kombinasyon stratejileridir (Özseven ve ark., 2012).

Klorheksidin, protez eklem enfeksiyonlarında yara dezenfeksiyonu için kullanılan antiseptiklerden biridir (Coles ve ark., 2024). Ayrıca, yara lezyonlarında lokal vankomisin tozu kullanılabildiği (Riesgo ve ark., 2018) ve lokal kullanımının nefrotoksisite riskini azalttığı bildirilmiştir (Iorio ve ark., 2020). Çalışmamızda antibiyotiklerden vankomisin ile antiseptiklerden klorheksidin kombinasyonuyar almaktadır. Literatüre bakıldığında vankomisin ve klorheksidin kombinasyonunun enterokoklara etkinliğine dair veriye rastlanılamamıştır fakat, Coles ve ark. (2024) bir çalışmada, vankomisinle klorheksidin birlikte kullanımının *Staphylococcus epidermidis*, metisiline duyarlı ve dirençli *S. aureus* kökenleri üzerinde sinerjik etkileşimi araştırılmışlardır. Bu kombinasyonun ilgili Gram pozitif kökenlerde sinerjik etkileşim veya antagonizma göstermediği bildirilmiştir. Smith ve ark. (2012), aynı kombinasyonu, kitosan sünger cihazıyla lokalize olarak verilmesi sonucu *S. aureus*'a karşı etkili olduğunu ve iki maddenin bu bakterinin inhibisyonunda sinerjik etkileşim gösterdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise baz aldığımız enterokok kökenlerinden bir köken hariç tüm kökenlerde sinerjik etkileşim elde edilmiştir.

Vankomisin ve sitrik asit kombinasyonu ile ilgili literatür verileri araştırılmış, bu kombinasyona dair sadece *S. aureus* ve *Escherichia coli* kültürlerine karşı test edilmiş çalışmaya rastlanılmıştır. Zhang ve ark. (2022) ilgili çalışmada, doku hasarının neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlara karşı pH duyarlı bir sodyum aljinat hidrojel tasarlanmıştır. Vankomisin ve sitrik asit kombinasyonunun *S. aureus* ve *Escherichia coli* kültürlerine karşı akut enfeksiyon için sinerjik bir terapötik etki gösterebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise kullandığımız klinik enterokok kökenlerinden bir köken hariç tüm kökenlerde sinerjik etkileşim elde edilmiştir.

Cole ve ark. (2015) çalışmasında, kan dolaşımının yetersiz olduğu kronik yaralarda, klorheksidin ile bazı β -laktam sistemik antibiyotik kombinasyonlarının çoklu ilaca dirençli Gram pozitif ve Gram negatif bakteri kökenleri üzerinde tedaviye

alternatif olarak umut vaat ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada, bu kombinasyonların yüzeysel ve kronik yaralarda yaygın olarak bulunan invaziv hücre tipleri için daha az toksik olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda yer alan EDTA antiseptiği ile kullandığımız antibiyotiklerden ampisilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin kombinasyonlarına dair herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılamamıştır. Fakat, Shein ve ark. (2021), planktonik kolistine dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik kökenlerine karşı kolistin ve EDTA kombinasyonunun etkinliğine dair araştırmasına göre bu kombinasyonun, tüm planktonik kolistine dirençli *K. pneumoniae* kökenlerine karşı güçlü sinerjistik aktivite gösterdiği saptanmıştır.

E. faecalis, sekonder apikal periodontitiste öne çıkmaktadır (Berman ve Hargreaves, 2020). Endodontide kök kanal tedavisi için ideal medikaman arayışı halen devam etmektedir ve varolan medikamanların her biri çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir (Pavaskar ve ark., 2014). Buna göre, Pavaskar ve ark. (2014) çalışmalarında, linezolid ile kanal içi medikaman olan kalsiyum hidroksitin kombine kullanımının agar difüzyon yöntemiyle değerlendirmişler ve *E. faecalis*'in eliminasyonunda ilgili kombinasyonun umut verici olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, sistemik olarak kullanılabilen çeşitli antibiyotiklerin periodontal tedavilerde lokal kullanımı araştırılmaktadır. Hatta Arekhi ve ark. (2024), bir çalışmada ağız lezyonlarından biri olan perikoronitin tedavisinde antibiyotiklerden amoksisilin ve metronidazolün, CHX, benzydamin, nanosilver ile kombine ağız gargarasının sadece klorheksidinli gargara ile karşılaştırılması yapılmış, iki farklı formdaki ağız gargarası arasında anlamlı fark bulunmasa da ağrı, ağız açıklılığı gibi semptomların iyileşmesinde her iki grubun da etkili olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda klinik enterokok kökenleri üzerinde ampisilin, linezolid, tigesiklin ve vankomisin antibiyotikleriyle antiseptiklerden EDTA, klorheksidin, borik asit ve sitrik asitin tüm kombinasyonlarının etkinliği değerlendirilmiştir. İstatiksel analizlerde iki enterokok türü arasında FİKİ değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, dört farklı antiseptik ve antibiyotik grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde yukarıda değinilen çalışmalar haricinde veriye rastlanılamamış olup,

sonuçlarımızın yara ve endodontik enfeksiyonların tedavisine y6nelik çabalara katkı sağlama potansiyeli taşıdığı d6ş6n6lmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda yer alan enterokok kökenlerinde linezolid ve tigesikline direnç saptanmamıştır.
- Kullanılan antiseptiklerin Gram pozitiflere karşı antibakteriyel etkinlikleri literatürde yer alan az sayıdaki çalışma ile uyumlu bulunmuştur.
- Denenen antiseptiklerden klorheksidinin enterokoklara karşı en etkili ajan olduğu düşünülmektedir.
- Kullanılan tüm antiseptiklerin enterokok türlerine karşı etkinliğine yönelik sınırlı sayıdaki verilere katkısı olduğu düşünülmektedir.
- Çalışmamızda denenen zayıf asitlerden borik asit ve sitrik asit kıyaslandığında en çok borik asitin ilgili antibiyotiklerle sinerjik etkileşim gösterdiği düşünülmektedir.
- Enterokoklar üzerinde en çok klorheksidin-vankomisin ve borik asit-ampisilin kombinasyonlarının etkili olduğu düşünülmektedir.
- Klorheksidin-vankomisin, sitrik asit-vankomisin, EDTA-vankomisin kombinasyonlarımızda elde edilen sonuçlar daha önce yapılan az sayıdaki etkileşim testleriyle benzer olduğu görülmüştür.
- Endodontik enfeksiyonlardan soyutlanan enterokok türlerine karşı benzer çalışmalar yapılabilir.
- Enterokok türlerinde daha çeşitli antibiyotik–antiseptik kombinasyonları denenebilir.
- Sinerjik etkileşim saptanan kombinasyonların sitotoksik etkinliği belirlenebilir.
- Ayrıca, bu kombinasyonlardan etkili olanları dental kullanımda bilgi sağlaması açısından dişler üzerinde *ex vivo* ve *in vivo* olarak deney hayvanlarında da denenebilir.

- Antiseptiklerin antibakteriyel etkinliğine y6nelik daha geniş bir bakteri çeşitliliği kullanılarak benzer çalışmalar yapılabilir.
- Ayrıca hem antibiyotiklere hem de antiseptiklere ait direnç genleri de saptanarak bu çalışmalar tekrarlanabilir.

KAYNAKLAR

- Acred, P., Brown, D. M., Turner, D. H., & Wilson, M. J. (1962). Pharmacology and chemotherapy of ampicillin--a new broad-spectrum penicillin. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, *18*(2), 356–369. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1962.tb01416.x>
- Adıgüzel, Ö. (2015). Klorheksidin. *Türkiye Klinikleri Endodontics-Special Topics*, *1*(2), 15-19.
- Agrawal Vineet, S., Rajesh, M., Sonali, K., & Mukesh, P. (2014). A contemporary overview of endodontic irrigants—A review. *J Dent App*, *1*(6), 105-15.
- Akova M. (2008). Sulbactam-containing beta-lactamase inhibitor combinations. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *14 Suppl 1*, 185–188. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01847.x>
- Aljeldah M. M. (2022). Antimicrobial Resistance and Its Spread Is a Global Threat. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(8), 1082. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081082>
- Amato, A., Becci, A., & Beolchini, F. (2020). Citric acid bioproduction: the technological innovation change. *Critical reviews in biotechnology*, *40*(2), 199–212. <https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1709799>
- Aqib, A. I., & Alsayeqh, A. F. (2022). Vancomycin drug resistance, an emerging threat to animal and public health. *Frontiers in veterinary science*, *9*, 1010728. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1010728>
- Arekhi, N., Mortazavi, N., Bahramnejad, E., Khouri, V., Tajaldini, M., Asgari, N., & Sohrabi, A. (2024). Assessment of a combined mouthwash on pain relief in pericoronitis: a randomized clinical study. *BMC oral health*, *24*(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04660-5>
- Arias, C. A., & Murray, B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nature reviews. Microbiology*, *10*(4), 266–278. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>
- Babalska, Z. Ł., Korbecka-Paczkowska, M., & Karpiński, T. M. (2021). Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *14*(12), 1253. <https://doi.org/10.3390/ph14121253>
- Babinchak, T., Ellis-Grosse, E., Dartois, N., Rose, G. M., Loh, E., Tigecycline 301 Study Group, & Tigecycline 306 Study Group (2005). The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *41 Suppl 5*, S354–S367. <https://doi.org/10.1086/431676>

- Bagheri, M., Zoric, A., von Kohout, M., Fuchs, P. C., Schiefer, J. L., & Opländer, C. (2024). The Antimicrobial Efficacy of Topically Applied Mafenide Acetate, Citric Acid and Wound Irrigation Solutions Lavanox and Prontosan against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *13*(1), 42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010042>
- Barry, A. L., Fuchs, P. C., & Brown, S. D. (1999). Lack of effect of antibiotic resistance on susceptibility of microorganisms to chlorhexidine gluconate or povidone iodine. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, *18*(12), 920–921. <https://doi.org/10.1007/s100960050434>
- Beier, R. C., Duke, S. E., Ziprin, R. L., Harvey, R. B., Hume, M. E., Poole, T. L., ... & Nisbet, D. J. (2008). Antibiotic and disinfectant susceptibility profiles of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) isolated from community wastewater in Texas. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, *80*, 188-194.
- Bereda, G. (2022). Clinical pharmacology of ampicillin. *Journal of Pharmaceutical Research & Reports. SRC/JPRSR-141*. DOI: doi.org/10.47363/JPRSR/2022 (3), 129, 8-10.
- Berman L. H., Hargreaves K. M. *Cohen's Pathways of the Pulp* (12. Baski). Elsevier.
- Bhardwaj, P., Ziegler, E., & Palmer, K. L. (2016). Chlorhexidine Induces VanA-Type Vancomycin Resistance Genes in Enterococci. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *60*(4), 2209–2221. <https://doi.org/10.1128/AAC.02595-15>
- Bhatty, M., Cruz, M. R., Frank, K. L., Gomez, J. A., Andrade, F., Garsin, D. A., Dunny, G. M., Kaplan, H. B., & Christie, P. J. (2015). *Enterococcus faecalis* pCF10-encoded surface proteins PrgA, PrgB (aggregation substance) and PrgC contribute to plasmid transfer, biofilm formation and virulence. *Molecular microbiology*, *95*(4), 660–677. <https://doi.org/10.1111/mmi.12893>
- Bi, R., Qin, T., Fan, W., Ma, P., & Gu, B. (2018). The emerging problem of linezolid-resistant enterococci. *Journal of global antimicrobial resistance*, *13*, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.10.018>
- Bin-Asif, H., & Ali, S. A. (2019). The genus *Enterococcus* and its associated virulent factors. *Microorganisms*, 109-130.
- Bischoff, M., Bauer, J., Preikschat, P., Schwaiger, K., Mölle, G., & Hölzel, C. (2012). First detection of the antiseptic resistance gene *qacA/B* in *Enterococcus faecalis*. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, *18*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1089/mdr.2011.0092>
- Brennan-Krohn, T., & Kirby, J. E. (2019). When One Drug Is Not Enough: Context, Methodology, and Future Prospects in Antibacterial Synergy Testing. *Clinics in laboratory medicine*, *39*(3), 345–358. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.04.002>

- Brinkwirth, S., Ayobami, O., Eckmanns, T., & Markwart, R. (2021). Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(45), 2001628. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628>
- Bulut, D., Karakoç, H. A. N. İ. F. E., & Sencan, İ. (2024). Comprehensive Comparative Analysis of *Enterococcus faecalis* versus *Enterococcus faecium* Strains Isolated from Clinical Samples: A Retrospective Observational Study. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 29(2).
- Bystrom, A., Claesson, R., & Sundqvist, G. (1985). The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endodontics & dental traumatology*, 1(5), 170–175. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1985.tb00652.x>
- Castro-Lainez, M. T., Sierra-Hoffman, M., Valladares, V., Tillman, T., Iznalao-Esquivel, O. A., Howell, A., Fader, R., Winn, R., & Jinadatha, C. (2018). A rationale for combination ampicillin and daptomycin in renal transplant patients with enterococcal infective endocarditis. *IDCases*, 14, e00460. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2018.e00460>
- Centeno, J. A., Cepeda, A., & Rodríguez-Otero, J. L. (1995). Identification and preliminary characterization of strains of enterococci and micrococci isolated from Arzúa raw cows'-milk cheese. *Food/Nahrung*, 39(1), 55-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (2019). *Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)*. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/vre-508.pdf>. URL adresinden 29.09.2024 tarihinde erişilmiştir.
- Centers for Disease Control and Prevention (2024, January 22). *Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Basics*. <https://www.cdc.gov/vre/about/index.html>. URL adresinden 29.09.2024 tarihinde alınmıştır.
- Chen, Q., Yin, D., Li, P., Guo, Y., Ming, D., Lin, Y., Yan, X., Zhang, Z., & Hu, F. (2020). First Report *Cfr* and *Optra* Co-harboring Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* in China. *Infection and drug resistance*, 13, 3919–3922. <https://doi.org/10.2147/IDR.S270701>
- CLSI. (2020). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. CLSI supplement M100. 30th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Codelia-Anjum, A., Lerner, L. B., Elterman, D., Zorn, K. C., Bhojani, N., & Chughtai, B. (2023). Enterococcal Urinary Tract Infections: A Review of the Pathogenicity, Epidemiology, and Treatment. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(4), 778. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040778>

- Cole, M. R., Hobden, J. A., & Warner, I. M. (2015). Recycling antibiotics into GUMBOS: a new combination strategy to combat multi-drug-resistant bacteria. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *20*(4), 6466–6487. <https://doi.org/10.3390/molecules20046466>
- Coles, V. E., Puri, L., Bhandari, M., Wood, T. J., & Burrows, L. L. (2024). The effects of chlorhexidine, povidone-iodine and vancomycin on growth and biofilms of pathogens that cause prosthetic joint infections: an in-vitro model. *The Journal of hospital infection*, *151*, 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.010>
- Dadashi, M., Sharifian, P., Bostanshirin, N., Hajikhani, B., Bostanghadiri, N., Khosravi-Dehaghi, N., ... & Darban-Sarokhalil, D. (2021). The global prevalence of daptomycin, tigecycline, and linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains from human clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*, *8*, 720647.
- Dahl, A., Iversen, K., Tonder, N., Hoest, N., Arpi, M., Dalsgaard, M., Chehri, M., Soerensen, L. L., Fanoe, S., Junge, S., Hoest, U., Valeur, N., Lauridsen, T. K., Fosbol, E., Hoi-Hansen, T., & Bruun, N. E. (2019). Prevalence of Infective Endocarditis in *Enterococcus faecalis* Bacteremia. *Journal of the American College of Cardiology*, *74*(2), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.059>
- Dahlén, G., Samuelsson, W., Molander, A., & Reit, C. (2000). Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from the root canal. *Oral microbiology and immunology*, *15*(5), 309–312. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150507.x>
- Deng, Z., Liu, F. ve Li, C. (2019). Bir sıçan modelinde ilaca dirençli bakterilerle oluşan yara enfeksiyonuna karşı etilendiamintetraasetik asit irrigasyon solüsyonunun terapötik etkisi: bir hayvan çalışması. *Bone & Joint Research*, *8* (5), 189-198. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.85.BJR-2018-0280.R3>
- Doern C. D. (2014). When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *Journal of clinical microbiology*, *52*(12), 4124–4128. <https://doi.org/10.1128/JCM.01121-14>
- Duggan, J. M., & Sedgley, C. M. (2007). Biofilm formation of oral and endodontic *Enterococcus faecalis*. *Journal of endodontics*, *33*(7), 815-818.
- Duque, C., Souza, A. C. A., Aida, K. L., Pereira, J. A., Caiaffa, K. S., Santos, V. R. D., Cosme-Silva, L., & Prakki, A. (2023). Synergistic antimicrobial potential of EGCG and fosfomycin against biofilms associated with endodontic infections. *Journal of applied oral science : revista FOB*, *31*, e20220282. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2022-0282>
- Eaton, T. J., & Gasson, M. J. (2002). A variant enterococcal surface protein Esp(fm) in *Enterococcus faecium*; distribution among food, commensal, medical, and environmental isolates. *FEMS microbiology letters*, *216*(2), 269–275. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11446.x>

- Elashiry, M. M., Bergeron, B. E., & Tay, F. R. (2023). Enterococcus faecalis in secondary apical periodontitis: Mechanisms of bacterial survival and disease persistence. *Microbial pathogenesis*, *183*, 106337. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106337>
- Eng, S. K., Pusparajah, P., Ab Mutalib, N. S., Ser, H. L., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2015). Salmonella: a review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Science*, *8*(3), 284-293.
- Erik, C. E., Maden, M., & Çelik, G. (2018). Endodontide kullanılan irrigasyon solüsyonları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *9*(3), 31-38.
- Fiedler, S., Bender, J. K., Klare, I., Halbedel, S., Grohmann, E., Szewzyk, U., & Werner, G. (2016). Tigecycline resistance in clinical isolates of Enterococcus faecium is mediated by an upregulation of plasmid-encoded tetracycline determinants tet(L) and tet(M). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *71*(4), 871–881. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv420>
- Finnegan, S., & Percival, S. L. (2015). EDTA: An Antimicrobial and Antibiofilm Agent for Use in Wound Care. *Advances in wound care*, *4*(7), 415–421. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0577>
- Fiore, E., Van Tyne, D., & Gilmore, M. S. (2019). Pathogenicity of Enterococci. *Microbiology spectrum*, *7*(4), 10.1128/microbiolspec.gpp3-0053-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018>
- Fisher, K., & Phillips, C. (2009). The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology (Reading, England)*, *155*(Pt 6), 1749–1757. <https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>
- Ford, C. W., Zurenko, G. E., & Barbachyn, M. R. (2001). The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Current drug targets. Infectious disorders*, *1*(2), 181–199. <https://doi.org/10.2174/1568005014606099>
- Abi Frem, J., Ghanem, M., Doumat, G., & Kanafani, Z. A. (2023). Clinical manifestations, characteristics, and outcome of infections caused by vancomycin-resistant enterococci at a tertiary care center in Lebanon: A case-case-control study. *Journal of infection and public health*, *16*(5), 741–745. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.023>
- Gajic, I., Kabic, J., Kekic, D., Jovicevic, M., Milenkovic, M., Mitic Culafic, D., Trudic, A., Ranin, L., & Opavski, N. (2022). Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(4), 427. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11040427>
- Galli, D., Friesenegger, A., & Wirth, R. (1992). Transcriptional control of sex-pheromone-inducible genes on plasmid pAD1 of Enterococcus faecalis and sequence analysis of a third structural gene for (pPD1-encoded) aggregation substance. *Molecular microbiology*, *6*(10), 1297–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1992.tb00851.x>

- Galli, D., Lottspeich, F., & Wirth, R. (1990). Sequence analysis of *Enterococcus faecalis* aggregation substance encoded by the sex pheromone plasmid pAD1. *Molecular microbiology*, *4*(6), 895–904. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1990.tb00662.x>
- Gao, W., Howden, B. P., & Stinear, T. P. (2018). Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Current opinion in microbiology*, *41*, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.030>
- Garsin, D. A., Frank, K. L., Silanpää, J., Ausubel, F. M., Hartke, A., Shankar, N., & Murray, B. E. (2014). Pathogenesis and models of enterococcal infection. *Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection [internet]*.
- Gawrońska, M., Kowalik, M., & Makowski, M. (2022). Recent advances in medicinal chemistry of ampicillin: Derivatives, metal complexes, and sensing approaches. *Trac trends in analytical chemistry*, *155*, 116691.
- Gelpi, A., Gilbertson, A., & Tucker, J. D. (2015). Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sexually transmitted infections*, *91*(1), 68–69. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051779>
- Geraldes, C., Tavares, L., Gil, S., & Oliveira, M. (2022). *Enterococcus* Virulence and Resistant Traits Associated with Its Permanence in the Hospital Environment. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(7), 857. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070857>
- Giardino, L., Generali, L., Savadori, P., Barros, M. C., de Melo Simas, L. L., Pytko-Polończyk, J., Wilkoński, W., Ballal, V., & Andrade, F. B. (2022). Can the Concentration of Citric Acid Affect Its Cytotoxicity and Antimicrobial Activity?. *Dentistry journal*, *10*(8), 148. <https://doi.org/10.3390/dj10080148>
- Gomes, B. P., Pinheiro, E. T., Gadê-Neto, C. R., Sousa, E. L., Ferraz, C. C., Zaia, A. A., Teixeira, F. B., & Souza-Filho, F. J. (2004). Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral microbiology and immunology*, *19*(2), 71–76. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2003.00116.x>
- Gorski, D. B., Vlainić, J., Škrlec, I., Novak, S., Novosel, Ž., Biloglav, Z., Plečko, V., & Kosalec, I. (2024). Virulence Factors and Susceptibility to Ciprofloxacin, Vancomycin, Triclosan, and Chlorhexidine among *Enterococci* from Clinical Specimens, Food, and Wastewater. *Microorganisms*, *12*(9), 1808. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091808>
- Gök, Ş. M., Türk Dağı, H., Kara, F., Arslan, U., & Fındık, D. (2020). Klinik Örneklerden İzole Edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* İzolatlarının Antibiyotik Direnci ve Virülans Faktörlerinin Araştırılması [Investigation of Antibiotic Resistance and Virulence Factors of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* Strains Isolated from Clinical Samples]. *Mikrobiyoloji bulteni*, *54*(1), 26–39. <https://doi.org/10.5578/mb.68810>

Grzybowska, W., Młynarczyk, G., Młynarczyk, A., Bocian, E., Luczak, M., & Tyski, S. (2007). Wrażliwość wybranych szczepów bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich izolowanych z materiału klinicznego, leków i środowiska, na farmakopealne związki dezynfekcyjne i antyseptyczne [Estimation of activity of pharmacopeal disinfectants and antiseptics against Gram-negative and Gram-positive bacteria isolated from clinical specimens, drugs and environment]. *Medycyna doświadczalna i mikrobiologia*, 59(1), 65–73.

Guan, L., Beig, M., Wang, L., Navidifar, T., Moradi, S., Motallebi Tabaei, F., Teymouri, Z., Abedi Moghadam, M., & Sedighi, M. (2024). Global status of antimicrobial resistance in clinical *Enterococcus faecalis* isolates: systematic review and meta-analysis. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 23(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00728-w>

Guzmán Prieto, A. M., Urbanus, R. T., Zhang, X., Bierschenk, D., Koekman, C. A., van Luit-Asbroek, M., ... & van Schaik, W. (2015). The N-terminal domain of the thermo-regulated surface protein PrpA of *Enterococcus faecium* binds to fibrinogen, fibronectin and platelets. *Scientific Reports*, 5(1), 18255.

Habib, G., Erba, P. A., Iung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C., Popescu, B. A., Prendergast, B., Tornos, P., Sadeghpour, A., Oliver, L., Vaskelyte, J. J., Sow, R., Axler, O., Maggioni, A. P., Lancellotti, P., & EURO-ENDO Investigators (2019). Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European heart journal*, 40(39), 3222–3232. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>

Håkansson, K. O., Brugna, M., & Tasse, L. (2004). The three-dimensional structure of catalase from *Enterococcus faecalis*. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 60(Pt 8), 1374–1380. <https://doi.org/10.1107/S0907444904012004>

Hamoud, R., Reichling, J., & Wink, M. (2015). Synergistic antibacterial activity of the combination of the alkaloid sanguinarine with EDTA and the antibiotic streptomycin against multidrug resistant bacteria. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 67(2), 264–273. <https://doi.org/10.1111/jphp.12326>

Haznedaroğlu, F., & Ersev, H. (2001). Tetracycline HCl solution as a root canal irrigant. *Journal of endodontics*, 27(12), 738–740. <https://doi.org/10.1097/00004770-200112000-00006>

Hendrickx, A. P., van Luit-Asbroek, M., Schapendonk, C. M., van Wamel, W. J., Braat, J. C., Wijnands, L. M., Bonten, M. J., & Willems, R. J. (2009). SgrA, a nidogen-binding LPXTG surface adhesin implicated in biofilm formation, and EcbA, a collagen binding MSCRAMM, are two novel adhesins of hospital-acquired *Enterococcus faecium*. *Infection and immunity*, 77(11), 5097–5106. <https://doi.org/10.1128/IAI.00275-09>

Hilal, C., & Önal, M. Bazı ester kompleks sentezlerinde kullanılacak borik asit, monoetilen glikol ve gliserol moleküllerinin kuramsal ve deneysel olarak incelenmesi. *Journal of Boron*, 6(2), 298-308.

Hinojosa, C. A., Boyer-Duck, E., Anaya-Ayala, J. E., Nunez-Salgado, A., Laparra-Escareno, H., Torres-Machorro, A., & Lizola, R. (2016). Impact of the bacteriology of diabetic foot ulcers in limb loss. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 24(5), 923–927. <https://doi.org/10.1111/wrr.12462>

Hu, W., Li, W. J., Yang, H. Q., & Chen, J. H. (2019). Current strategies and future prospects for enhancing microbial production of citric acid. *Applied microbiology and biotechnology*, 103(1), 201–209. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9491-6>

Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

Ignak, S., Nakipoglu, Y., & Gurler, B. (2017). Frequency of antiseptic resistance genes in clinical staphylococci and enterococci isolates in Turkey. *Antimicrobial resistance and infection control*, 6, 88. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0244-6>

Im, E. J., Lee, H. H., Kim, M., & Kim, M. K. (2023). Evaluation of Enterococcal Probiotic Usage and Review of Potential Health Benefits, Safety, and Risk of Antibiotic-Resistant Strain Emergence. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1327. <https://doi.org/10.3390/antibiotics120813>

Iorio, R., Yu, S., Anoushiravani, A. A., Riesgo, A. M., Park, B., Vigdorichik, J., Slover, J., Long, W. J., & Schwarzkopf, R. (2020). Vancomycin Powder and Dilute Povidone-Iodine Lavage for Infection Prophylaxis in High-Risk Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 35(7), 1933–1936. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.02.060>

Isenmann, R., Schwarz, M., Rozdzinski, E., Marre, R., & Beger, H. G. (2000). Aggregation substance promotes colonic mucosal invasion of *Enterococcus faecalis* in an ex vivo model. *The Journal of surgical research*, 89(2), 132–138. <https://doi.org/10.1006/jsre.1999.5813>

İnce, G., Üsküdar Güçlü, A., Ünlü, S., & Başustaoğlu, A. (2023). In vitro Activity of Boric Acid Against Biofilm Formation and Biofilm Viability in Medically Important Microorganisms. *Journal of Clinical Practice and Research*, 45(1), 41.

Jain, S., Sengupta, M., Sarkar, S., Ghosh, S., Mitra, A. N., Sinha, A., & Chakravorty, S. (2016). Can EDTA Change MRSA into MSSA? A Future Prospective!. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(2), DC22–DC25. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17944.7280>

Karakonstantis, S., Ioannou, P., & Kofteridis, D. D. (2022). In search for a synergistic combination against pandrug-resistant *A. baumannii*; methodological considerations. *Infection*, 50(3), 569–581. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01748-w>

Kaya, H., Parlak, M., Bakıcı, M. Z., Güdücüoğlu, H., & Bayram, Y. Bazı Antiseptik ve Dezenfektanların Vankomisin Dirençli Enterokoklar Üzerine Etkinliklerinin Araştırılması The Investigation of the Efficacy of Some Antiseptics and Disinfectants to Vancomycin-Resistant Enterococci.

Kayaoglu, G., & Ørstavik, D. (2004). Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 15(5), 308–320. <https://doi.org/10.1177/154411130401500506>

Kılıcı, S. (2011). Borik asidin dehidratasyonu.

Kim, B., Wang, Y. C., Hespden, C. W., Espinosa, J., Salje, J., Rangan, K. J., Oren, D. A., Kang, J. Y., Pedicord, V. A., & Hang, H. C. (2019). *Enterococcus faecium* secreted antigen A generates muropeptides to enhance host immunity and limit bacterial pathogenesis. *eLife*, 8, e45343. <https://doi.org/10.7554/eLife.45343>

Koburger, T., Hübner, N. O., Braun, M., Siebert, J., & Kramer, A. (2010). Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(8), 1712–1719. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq212>

Köljalg, S., Naaber, P., & Mikelsaar, M. (2002). Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. *The Journal of hospital infection*, 51(2), 106–113. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1204>

Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(2), 165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>

Kowalski, W. J., Kasper, E. L., Hatton, J. F., Murray, B. E., Nallapareddy, S. R., & Gillespie, M. J. (2006). *Enterococcus faecalis* adhesin, Ace, mediates attachment to particulate dentin. *Journal of endodontics*, 32(7), 634–637. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.12.005>

Kreft, B., Marre, R., Schramm, U., & Wirth, R. (1992). Aggregation substance of *Enterococcus faecalis* mediates adhesion to cultured renal tubular cells. *Infection and immunity*, 60(1), 25–30. <https://doi.org/10.1128/iai.60.1.25-30.1992>

Książek E. (2023). Citric Acid: Properties, Microbial Production, and Applications in Industries. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(1), 22. <https://doi.org/10.3390/molecules29010022>

Laplace, J. M., Thuault, M., Hartke, A., Boutibonnes, P., & Auffray, Y. (1997). Sodium hypochlorite stress in *Enterococcus faecalis*: influence of antecedent growth conditions and induced proteins. *Current microbiology*, 34(5), 284–289. <https://doi.org/10.1007/s002849900183>

- Leavis, H., Top, J., Shankar, N., Borgen, K., Bonten, M., van Embden, J., & Willems, R. J. (2004). A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the esp virulence gene of *Enterococcus faecium* and associated with epidemicity. *Journal of bacteriology*, *186*(3), 672–682. <https://doi.org/10.1128/JB.186.3.672-682.2004>
- Lebreton, F., Manson, A. L., Saavedra, J. T., Straub, T. J., Earl, A. M., & Gilmore, M. S. (2017). Tracing the Enterococci from Paleozoic Origins to the Hospital. *Cell*, *169*(5), 849–861.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.027>
- Lebreton, F., Willems, R. J. L., & Gilmore, M. S. (2014). *Enterococcus* Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In M. S. Gilmore (Eds.) et. al., *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Massachusetts Eye and Ear Infirmary.
- Levinson, W. (2022). *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji* (16. Baskı). (B. Esen; B. Şener, Çev.) Güneş Kitabevi. (Orijinal eserin basım tarihi 2020)
- Li, X. S., Xue, J. Z., Qi, Y., Muhammad, I., Wang, H., Li, X. Y., Luo, Y. J., Zhu, D. M., Gao, Y. H., Kong, L. C., & Ma, H. X. (2023). Citric Acid Confers Broad Antibiotic Tolerance through Alteration of Bacterial Metabolism and Oxidative Stress. *International journal of molecular sciences*, *24*(10), 9089. <https://doi.org/10.3390/ijms24109089>
- Li, Y.j, Pan, C.z, Zhao, Z.w, Zhao, Z.x, Chen, H.l, & Lu, W.b (2013). Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. *BMC infectious diseases*, *13*, 548. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-548>
- Linkevicius, M., Sandegren, L., & Andersson, D. I. (2015). Potential of Tetracycline Resistance Proteins To Evolve Tigecycline Resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *60*(2), 789–796. <https://doi.org/10.1128/AAC.02465-15>
- Liu, Y., Wang, Y., Schwarz, S., Li, Y., Shen, Z., Zhang, Q., Wu, C., & Shen, J. (2013). Transferable multiresistance plasmids carrying cfr in *Enterococcus* spp. from swine and farm environment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *57*(1), 42–48. <https://doi.org/10.1128/AAC.01605-12>
- Lode H. (2001). Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *International journal of antimicrobial agents*, *18*(3), 199–209. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00387-9](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00387-9)
- MacCallum, W. G., & Hastings, T. W. (1899). A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (nov. spec.), with a description of the microorganism. *The Journal of experimental medicine*, *4*(5-6), 521-534.

- Mäkinen, P. L., Clewell, D. B., An, F., & Mäkinen, K. K. (1989). Purification and substrate specificity of a strongly hydrophobic extracellular metalloendopeptidase ("gelatinase") from *Streptococcus faecalis* (strain 0G1-10). *The Journal of biological chemistry*, *264*(6), 3325–3334.
- Malu, R. G., Nagoba, B. S., Jaju, C. R., Suryawanshi, N. M., Mali, S. A., Goyal, V. S., & Misal, N. S. (2016). Topical use of citric acid for wound bed preparation. *International wound journal*, *13*(5), 709–712. <https://doi.org/10.1111/iwj.12351>
- Misiakou, M. A., Hertz, F. B., Schønning, K., Häussler, S., & Nielsen, K. L. (2023). Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a tertiary hospital in Copenhagen. *Microbial genomics*, *9*(7), mgen001055. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001055>
- Molinos, A. C., Abriouel, H., Omar, N. B., López, R. L., & Galvez, A. (2008). Detection of ebp (endocarditis-and biofilm-associated pilus) genes in enterococcal isolates from clinical and non-clinical origin. *International journal of food microbiology*, *126*(1-2), 123-126.
- Morrissey, I., Oggioni, M. R., Knight, D., Curiao, T., Coque, T., Kalkanci, A., Martinez, J. L., & BIOHYPO Consortium (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>
- Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in microbiology*, *10*, 539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Muller, C., Le Breton, Y., Morin, T., Benachour, A., Auffray, Y., & Rincé, A. (2006). The response regulator CroR modulates expression of the secreted stress-induced SalB protein in *Enterococcus faecalis*. *Journal of bacteriology*, *188*(7), 2636–2645. <https://doi.org/10.1128/JB.188.7.2636-2645.2006>
- Mundy, L. M., Sahm, D. F., & Gilmore, M. (2000). Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. *Clinical microbiology reviews*, *13*(4), 513–522. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.513>
- Murad, C. F., Sassone, L. M., Faveri, M., Hirata, R., Jr, Figueiredo, L., & Feres, M. (2014). Microbial diversity in persistent root canal infections investigated by checkerboard DNA-DNA hybridization. *Journal of endodontics*, *40*(7), 899–906. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.02.010>
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S. ve Pfaller, M. A. (2021). *Medical microbiology* (9. Baskı). Elsevier.
- Murugaiyan, J., Kumar, P. A., Rao, G. S., Iskandar, K., Hawser, S., Hays, J. P., Mohsen, Y., Adukkadukkam, S., Awuah, W. A., Jose, R. A. M., Sylvia, N., Nansubuga, E. P., Tilocca, B., Roncada, P., Roson-Calero, N., Moreno-Morales, J., Amin, R., Kumar, B. K., Kumar, A., Toufik, A. R., ... van Dongen, M. B. M. (2022). Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial

Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(2), 200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>

Mutnick, A. H., Biedenbach, D. J., Turnidge, J. D., & Jones, R. N. (2002). Spectrum and potency evaluation of a new oxazolidinone, linezolid: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-2000. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 43(1), 65–73. [https://doi.org/10.1016/s0732-8893\(02\)00371-](https://doi.org/10.1016/s0732-8893(02)00371-)

Nagoba, B. S., Punpale, A. S., Ayachit, R., Gandhi, R. C., & Wadher, B. J. (2011). Citric acid treatment of postoperative wound in an operated case of synovial sarcoma of the knee. *International wound journal*, 8(4), 425–427. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00802.x>

Nair, H., Mrozikiewicz-Rakowska, B., Sanches Pinto, D., Stuermer, E., Matiasek, J., Sander, J., ... & Kim, P. (2023). International Consensus Document: Use of wound antiseptics in practice. *Wounds International: London, UK*, 1-28.

Nakajo, K., Komori, R., Ishikawa, S., Ueno, T., Suzuki, Y., Iwami, Y., & Takahashi, N. (2006). Resistance to acidic and alkaline environments in the endodontic pathogen *Enterococcus faecalis*. *Oral microbiology and immunology*, 21(5), 283–288. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00289.x>

Nallapareddy, S. R., Qin, X., Weinstock, G. M., Höök, M., & Murray, B. E. (2000). *Enterococcus faecalis* adhesin, ace, mediates attachment to extracellular matrix proteins collagen type IV and laminin as well as collagen type I. *Infection and immunity*, 68(9), 5218–5224. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.9.5218-5224.2000>

Nallapareddy, S. R., Singh, K. V., & Murray, B. E. (2008a). Contribution of the collagen adhesin Acm to pathogenesis of *Enterococcus faecium* in experimental endocarditis. *Infection and immunity*, 76(9), 4120–4128. <https://doi.org/10.1128/IAI.00376-08>

Nallapareddy, S. R., Singh, K. V., Okhuysen, P. C., & Murray, B. E. (2008). A functional collagen adhesin gene, acm, in clinical isolates of *Enterococcus faecium* correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. *Infection and immunity*, 76(9), 4110–4119. <https://doi.org/10.1128/IAI.00375-08>

Nallapareddy, S. R., Singh, K. V., Sillanpää, J., Garsin, D. A., Höök, M., Erlandsen, S. L., & Murray, B. E. (2006). Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *The Journal of clinical investigation*, 116(10), 2799–2807. <https://doi.org/10.1172/JCI29021>

Nallapareddy, S. R., Weinstock, G. M., & Murray, B. E. (2003). Clinical isolates of *Enterococcus faecium* exhibit strain-specific collagen binding mediated by Acm, a new member of the MSCRAMM family. *Molecular microbiology*, 47(6), 1733–1747. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03417.x>

Nicolosi, D., Scalia, M., Nicolosi, V. M., & Pignatello, R. (2010). Encapsulation in fusogenic liposomes broadens the spectrum of action of vancomycin against Gram-negative

bacteria. *International journal of antimicrobial agents*, 35(6), 553–558.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.015>

Odds F. C. (2003). Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 52(1), 1. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg301>

O'Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O., Lipsett, P. A., Masur, H., Mermel, L. A., Pearson, M. L., Raad, I. I., Randolph, A. G., Rupp, M. E., Saint, S., & Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American journal of infection control*, 39(4 Suppl 1), S1–S34. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.01.003>

Olmsted, S. B., Kao, S. M., van Putte, L. J., Gallo, J. C., & Dunny, G. M. (1991). Role of the pheromone-inducible surface protein Asc10 in mating aggregate formation and conjugal transfer of the *Enterococcus faecalis* plasmid pCF10. *Journal of bacteriology*, 173(23), 7665–7672. <https://doi.org/10.1128/jb.173.23.7665-7672.1991>

Omar, N. B., Castro, A., Lucas, R., Abriouel, H., Yousif, N. M., Franz, C. M., ... & Gálvez, A. (2004). Functional and safety aspects of enterococci isolated from different Spanish foods. *Systematic and Applied Microbiology*, 27(1), 118-130.

Ozseven, A. G., & Ozseven, L. (2012). Do different interpretative methods used for evaluation of checkerboard synergy test affect the results?. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 46(3), 410-420.

Öcal, D., Gürbüz, O. A., Dansuk, Z., Akkan Kuzucu, E., Altunay, E., Apaydın, N., & Erdem, G. (2017). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* Suşlarının İn Vitro Daptomisin ve Linezolid Duyarlılık Profilleri.

Özbek, M., Kotan, G., & Uysal, B. A. (2021). Farklı irrigasyon solusyonlarının rezin ve biyoseramik esaslı kök kanal patlarının push-out bağlanma dayanımları üzerine etkisinin incelenmesi. *Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 3(2), 56-61.

Pacifici, G. M. (2017). Clinical pharmacology of ampicillin in neonates and infants: effects and pharmacokinetics. *International Journal of Pediatrics*, 5(12), 6383-6410.

Paganelli, F. L., de Been, M., Braat, J. C., Hoogenboezem, T., Vink, C., Bayjanov, J., Rogers, M. R., Huebner, J., Bonten, M. J., Willems, R. J., & Leavis, H. L. (2015). Distinct SagA from Hospital-Associated Clade A1 *Enterococcus faecium* Strains Contributes to Biofilm Formation. *Applied and environmental microbiology*, 81(19), 6873–6882. <https://doi.org/10.1128/AEM.01716-15>

Paolieri, M. (2017). Ferdinand Münz: EDTA and 40 years of inventions. *Bull. Hist. Chem*, 42(2), 133-40.

- Pavaskar, R., Chalakkal, P., Krishnan, R., Sirikonda, S., Vasepalli, M., & Venkataramana, P. (2014). Study comparing the effectiveness of chlorhexidine, calcium hydroxide and linezolid based medicaments against enterococcus faecalis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 8(3), 240–242. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7813.4173>
- Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert review of anti-infective therapy*, 11(3), 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
- Pereira, A. P., Antunes, P., Willems, R., Corander, J., Coque, T. M., Peixe, L., Freitas, A. R., & Novais, C. (2022). Evolution of Chlorhexidine Susceptibility and of the EfrEF Operon among Enterococcus faecalis from Diverse Environments, Clones, and Time Spans. *Microbiology spectrum*, 10(4), e0117622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01176-22>
- Pereira, R. S., Rodrigues, V. A. A., Furtado, W. T., Gueiros, S., Pereira, G. S., & Avila-Campos, M. J. (2017). Microbial analysis of root canal and periradicular lesion associated to teeth with endodontic failure. *Anaerobe*, 48, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.06.016>
- Pillai, S. K., Moellering, R. C. Jr. ve Eliopoulos, G. M. (2005). Antimicrobial combinations. V. Lorian (Ed.), *Antibiotics in laboratory medicine* (5th ed., ss. 365-439). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Pinheiro, E. T., Gomes, B. P., Ferraz, C. C., Teixeira, F. B., Zaia, A. A., & Souza Filho, F. J. (2003). Evaluation of root canal microorganisms isolated from teeth with endodontic failure and their antimicrobial susceptibility. *Oral microbiology and immunology*, 18(2), 100–103. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2003.00058.x>
- Pochhammer, J., Kramer, A., & Schäffer, M. (2017). Enterokokken und postoperative Wundinfektionen : Verursacher oder harmloser Kommensale? [Enterococci and surgical site infections : Causal agent or harmless commensals?]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, 88(5), 377–384. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0388-1>
- Rajkumari, N., Mathur, P., & Misra, M. C. (2014). Soft Tissue and Wound Infections Due to Enterococcus spp. Among Hospitalized Trauma Patients in a Developing Country. *Journal of global infectious diseases*, 6(4), 189–193. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.145253>
- Rakita, R. M., Vanek, N. N., Jacques-Palaz, K., Mee, M., Mariscalco, M. M., Dunny, G. M., Snuggs, M., Van Winkle, W. B., & Simon, S. I. (1999). Enterococcus faecalis bearing aggregation substance is resistant to killing by human neutrophils despite phagocytosis and neutrophil activation. *Infection and immunity*, 67(11), 6067–6075. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.11.6067-6075.1999>
- Rangan, K. J., Pedicord, V. A., Wang, Y. C., Kim, B., Lu, Y., Shaham, S., Mucida, D., & Hang, H. C. (2016). A secreted bacterial peptidoglycan hydrolase enhances tolerance to enteric pathogens. *Science (New York, N.Y.)*, 353(6306), 1434–1437. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3552>

- Reis, L. C., Rôças, I. N., Siqueira, J. F., Jr, de Uzeda, M., Lacerda, V. S., Domingues, R. M., Moraes, S. R., & Saraiva, R. M. (2016). Bacteremia after Endodontic Procedures in Patients with Heart Disease: Culture and Molecular Analyses. *Journal of endodontics*, 42(8), 1181–1185. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.05.013>
- Rich, R. L., Kreikemeyer, B., Owens, R. T., LaBrenz, S., Narayana, S. V., Weinstock, G. M., Murray, B. E., & Höök, M. (1999). Ace is a collagen-binding MSCRAMM from *Enterococcus faecalis*. *The Journal of biological chemistry*, 274(38), 26939–26945. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.38.26939>
- Riesgo, A. M., Park, B. K., Herrero, C. P., Yu, S., Schwarzkopf, R., & Iorio, R. (2018). Vancomycin Povidone-Iodine Protocol Improves Survivorship of Periprosthetic Joint Infection Treated With Irrigation and Debridement. *The Journal of arthroplasty*, 33(3), 847–850. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.10.044>
- Rôças, I. N., & Siqueira, J. F., Jr (2012). Characterization of microbiota of root canal-treated teeth with posttreatment disease. *Journal of clinical microbiology*, 50(5), 1721–1724. <https://doi.org/10.1128/JCM.00531-12>
- Rôças, I. N., Siqueira, J. F., Jr, & Santos, K. R. (2004). Association of *Enterococcus faecalis* with different forms of periradicular diseases. *Journal of endodontics*, 30(5), 315–320. <https://doi.org/10.1097/00004770-200405000-00004>
- Roger, C., Roberts, J. A., & Muller, L. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxazolidinones. *Clinical pharmacokinetics*, 57(5), 559–575. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0601-x>
- Rogers, R., & Rice, L. B. (2024). State-of-the-Art Review: Persistent Enterococcal Bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 78(1), e1–e11. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad612>
- Rose, W. E., & Rybak, M. J. (2006). Tigecycline: first of a new class of antimicrobial agents. *Pharmacotherapy*, 26(8), 1099–1110. <https://doi.org/10.1592/phco.26.8.1099>
- Rotstein, & I; Ingle J. I. (2019). *Ingle's Endodontics 7* (7. Baskı). PMPH USA.
- Ruoff, K. L., de la Maza, L., Murtagh, M. J., Spargo, J. D., & Ferraro, M. J. (1990). Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. *Journal of clinical microbiology*, 28(3), 435–437. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.3.435-437.1990>
- Sartingen, S., Rozdzinski, E., Muscholl-Silberhorn, A., & Marre, R. (2000). Aggregation substance increases adherence and internalization, but not translocation, of *Enterococcus faecalis* through different intestinal epithelial cells in vitro. *Infection and immunity*, 68(10), 6044–6047. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.10.6044-6047.2000>

- Sava, I. G., Heikens, E., & Huebner, J. (2010). Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *16*(6), 533–540. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03213.x>
- Schirrmeister, J. F., Liebenow, A. L., Pelz, K., Wittmer, A., Serr, A., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2009). New bacterial compositions in root-filled teeth with periradicular lesions. *Journal of endodontics*, *35*(2), 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.10.024>
- Schlievert, P. M., Gahr, P. J., Assimacopoulos, A. P., Dinges, M. M., Stoehr, J. A., Harmala, J. W., Hirt, H., & Dunny, G. M. (1998). Aggregation and binding substances enhance pathogenicity in rabbit models of *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Infection and immunity*, *66*(1), 218–223. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.1.218-223.1998>
- Schwartzman, J. A., Lebreton, F., Salamzade, R., Shea, T., Martin, M. J., Schaufler, K., Urhan, A., Abeel, T., Camargo, I. L. B. C., Sgardoli, B. F., Prichula, J., Guedes Frazzon, A. P., Giribet, G., Van Tyne, D., Treinish, G., Innis, C. J., Wagenaar, J. A., Whipple, R. M., Manson, A. L., Earl, A. M., ... Gilmore, M. S. (2024). Global diversity of enterococci and description of 18 previously unknown species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *121*(10), e2310852121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2310852121>
- Sedgley, C. M., Lennan, S. L., & Appelbe, O. K. (2005). Survival of *Enterococcus faecalis* in root canals ex vivo. *International Endodontic Journal*, *38*(10), 735–742. doi:10.1111/j.1365-2591.2005.01009.x
- Sedighi-Pirsaraei, N., Tamimi, A., Sadeghi Khamaneh, F., Dadras-Jeddi, S., & Javaheri, N. (2024). Boron in wound healing: a comprehensive investigation of its diverse mechanisms. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *12*, 1475584. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1475584>
- Shah, K. J., Cherabuddi, K., Shultz, J., Borgert, S., Ramphal, R., & Klinker, K. P. (2018). Ampicillin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* spp (VRE): a single-center university hospital experience. *International journal of antimicrobial agents*, *51*(1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.008>
- Shankar, N., Baghdayan, A. S., & Gilmore, M. S. (2002). Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature*, *417*(6890), 746–750. <https://doi.org/10.1038/nature00802>
- Shankar, N., Lockett, C. V., Baghdayan, A. S., Drachenberg, C., Gilmore, M. S., & Johnson, D. E. (2001). Role of *Enterococcus faecalis* surface protein Esp in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Infection and immunity*, *69*(7), 4366–4372. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.7.4366-4372.2001>

- Shao, X., Sun, H., Wang, X., & Zhou, R. (2023). Synergistic effects of EDTA and lysozyme on the properties of hydroxypropyl starch nano antibacterial films. *Current research in food science*, 8, 100657. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100657>
- Shein, A. M. S., Wannigama, D. L., Higgins, P. G., Hurst, C., Abe, S., Hongsing, P., Chantaravisoot, N., Saethang, T., Luk-In, S., Liao, T., Nilgate, S., Rirerm, U., Kueakulpattana, N., Laowansiri, M., Srisakul, S., Muhummudaree, N., Techawiwattanaboon, T., Gan, L., Xu, C., Kupwiwat, R., ... Chatsuwan, T. (2021). Novel colistin-EDTA combination for successful eradication of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* catheter-related biofilm infections. *Scientific reports*, 11(1), 21676. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01052-5>
- Sherman J. M. (1937). The streptococci. *Bacteriological reviews*, 1(1), 3–97. <https://doi.org/10.1128/br.1.1.3-97.1937>
- Shokry, D., Weshahy, S. A., & Abdel Kawy, M. (2012). Validated stability indicating assay of linezolid by spectrophotometric and high performance liquid chromatographic methods. *Australian Journal Of Basic and Applied Sciences*.
- Sillanpää, J., Nallapareddy, S. R., Prakash, V. P., Qin, X., Höök, M., Weinstock, G. M., & Murray, B. E. (2008). Identification and phenotypic characterization of a second collagen adhesin, Scm, and genome-based identification and analysis of 13 other predicted MSCRAMMs, including four distinct pilus loci, in *Enterococcus faecium*. *Microbiology (Reading, England)*, 154(Pt 10), 3199–3211. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/017319-0>
- Singh, K. V., Nallapareddy, S. R., Sillanpää, J., & Murray, B. E. (2010). Importance of the collagen adhesin ace in pathogenesis and protection against *Enterococcus faecalis* experimental endocarditis. *PLoS pathogens*, 6(1), e1000716. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000716>
- Singh, K. V., Pinkston, K. L., Gao, P., Harvey, B. R., & Murray, B. E. (2018). Anti-Ace monoclonal antibody reduces *Enterococcus faecalis* aortic valve infection in a rat infective endocarditis model. *Pathogens and disease*, 76(8), fty084. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty084>
- Siqueira, J. F., Jr, & Rôças, I. N. (2004). Polymerase chain reaction-based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 97(1), 85–94. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(03\)00353-6](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(03)00353-6)
- Smith, J. K., Moshref, A. R., Jennings, J. A., Courtney, H. S., & Haggard, W. O. (2013). Chitosan sponges for local synergistic infection therapy: a pilot study. *Clinical orthopaedics and related research*, 471(10), 3158–3164. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2988-5>
- Somanath, G., Samant, P. S., Gautam, V., & Birring, O. J. S. (2015). To comparatively evaluate the antimicrobial efficacy of chlorhexidine, nisin and linezolid as an intracanal medicament on *Enterococcus faecalis*: An: in vitro: study. *Indian Journal of Dental Research*, 26(6), 613-618.

- Sommer, L. M., Krauss, J. L., Hultén, K. G., Dunn, J. J., Kaplan, S. L., & McNeil, J. C. (2019). The prevalence of antiseptic tolerance genes among staphylococci and enterococci in a pediatric population. *Infection control and hospital epidemiology*, *40*(3), 333–340. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.3>
- Stuart, C. H., Schwartz, S. A., Beeson, T. J., & Owatz, C. B. (2006). Enterococcus faecalis: its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. *Journal of endodontics*, *32*(2), 93–98.
- Subbiya, A., Gayathri, K., Venkatesh, A., Padmavathy, K., Mahalakshmi, K., & Mitthra, S. (2021). Evaluation of the Antibacterial Efficacy of Daptomycin, Gentamicin, and Calcium Hydroxide-Antibiotic Combinations on *Enterococcus faecalis* Dental Biofilm: An In Vitro Study. *The journal of contemporary dental practice*, *22*(2), 128–133.
- Suller, M. T., & Russell, A. D. (1999). Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococcus. *The Journal of hospital infection*, *43*(4), 281–291. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(99\)90424-3](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(99)90424-3)
- Surana, A., Priya, C., Bhavya, A., Suparna, G. S., Rolly, S. A., & Kewlani, M. (2024). Comparative evaluation of minimal inhibitory concentration and minimal bactericidal concentration of various herbal irrigants against *Enterococcus faecalis*. *Journal of conservative dentistry and endodontics*, *27*(7), 780–784. https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_349_23
- Sußmuth, S. D., Muscholl-Silberhorn, A., Wirth, R., Susa, M., Marre, R., & Rozdzinski, E. (2000). Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis, and intracellular survival of Enterococcus faecalis within human macrophages and suppresses respiratory burst. *Infection and immunity*, *68*(9), 4900–4906.
- Sy, K., Agossa, K., Maton, M., Chijcheapaza-Flores, H., Martel, B., Siepmann, F., ... & Neut, C. (2021). How adding chlorhexidine or metallic nanoparticles affects the antimicrobial performance of calcium hydroxide paste as an intracanal medication: an in vitro study. *Antibiotics*, *10*(11), 1352.
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., ... WHO Pathogens Priority List Working Group (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*, *18*(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Taşova, Y. (2010). Tetrasiklinden tigesikline. *Ankem Dergisi*, *24*, 36–44.
- Tendolkar, P. M., Baghdayan, A. S., & Shankar, N. (2006). Putative surface proteins encoded within a novel transferable locus confer a high-biofilm phenotype to Enterococcus faecalis. *Journal of bacteriology*, *188*(6), 2063–2072. <https://doi.org/10.1128/JB.188.6.2063-2072.2006>

Teng, F., Kawalec, M., Weinstock, G. M., Hryniewicz, W., & Murray, B. E. (2003). An *Enterococcus faecium* secreted antigen, SagA, exhibits broad-spectrum binding to extracellular matrix proteins and appears essential for *E. faecium* growth. *Infection and immunity*, *71*(9), 5033–5041. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.9.5033-5041.2003>

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2024). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters* (Version 14.0). <http://www.eucast.org> adresinden alındı.

Toledo-Arana, A., Valle, J., Solano, C., Arrizubieta, M. J., Cucarella, C., Lamata, M., Amorena, B., Leiva, J., Penadés, J. R., & Lasa, I. (2001). The enterococcal surface protein, Esp, is involved in *Enterococcus faecalis* biofilm formation. *Applied and environmental microbiology*, *67*(10), 4538–4545. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.10.4538-4545.2001>

Too, E., & Masila, E. (2024). The Interconnection between Virulence Factors, Biofilm Formation, and Horizontal Gene Transfer in *Enterococcus*: A Review.

Torres, C., Alonso, C. A., Ruiz-Ripa, L., León-Sampedro, R., Del Campo, R., & Coque, T. M. (2018). Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiology spectrum*, *6*(4), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0032-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0032-2018>

Tran, T. T., Munita, J. M., & Arias, C. A. (2015). Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1354*, 32–53. <https://doi.org/10.1111/nyas.12948>

Tsilipounidaki, K., Gerontopoulos, A., Papagiannitsis, C., & Petinaki, E. (2019). First detection of an *optrA*-positive, linezolid-resistant ST16 *Enterococcus faecalis* from human in Greece. *New microbes and new infections*, *29*, 100515. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.01.010>

Turk, T., Kaval, M. E., & Şen, B. H. (2015). Evaluation of the smear layer removal and erosive capacity of EDTA, boric acid, citric acid and desy clean solutions: an in vitro study. *BMC oral health*, *15*, 104. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0090-y>

Turk, T., Kaval, M. E., & Şen, B. H. (2015). Evaluation of the smear layer removal and erosive capacity of EDTA, boric acid, citric acid and desy clean solutions: an in vitro study. *BMC Oral Health*, *15*(1). doi:10.1186/s12903-015-0090-y

Vale de Macedo, G. H. R., Costa, G. D. E., Oliveira, E. R., Damasceno, G. V., Mendonça, J. S. P., Silva, L. D. S., Chagas, V. L., Bazán, J. M. N., Aliança, A. S. D. S., Miranda, R. C. M., Zagnignan, A., Monteiro, A. S., & Nascimento da Silva, L. C. (2021). Interplay between ESKAPE Pathogens and Immunity in Skin Infections: An Overview of the Major Determinants of Virulence and Antibiotic Resistance. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *10*(2), 148. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020148>

Van Tyne, D., & Gilmore, M. S. (2014). Friend turned foe: evolution of enterococcal virulence and antibiotic resistance. *Annual review of microbiology*, *68*, 337–356. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091213-113003>

Vanek, N. N., Simon, S. I., Jacques-Palaz, K., Mariscalco, M. M., Dunny, G. M., & Rakita, R. M. (1999). Enterococcus faecalis aggregation substance promotes opsonin-independent binding to human neutrophils via a complement receptor type 3-mediated mechanism. *FEMS immunology and medical microbiology*, 26(1), 49–60. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01371.x>

Vehreschild, M. J. G. T., Haverkamp, M., Biehl, L. M., Lemmen, S., & Fätkenheuer, G. (2019). Vancomycin-resistant enterococci (VRE): a reason to isolate?. *Infection*, 47(1), 7–11. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1202-9>

Weintrob, A. C., Murray, C. K., Xu, J., Krauss, M., Bradley, W., Warkentien, T. E., Lloyd, B. A., & Tribble, D. R. (2018). Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan. *Surgical infections*, 19(3), 286–297. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.240>

Wells, C. L., Moore, E. A., Hoag, J. A., Hirt, H., Dunny, G. M., & Erlandsen, S. L. (2000). Inducible expression of Enterococcus faecalis aggregation substance surface protein facilitates bacterial internalization by cultured enterocytes. *Infection and immunity*, 68(12), 7190–7194. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.12.7190-7194.2000>

Weng, P. L., Ramli, R., & Hamat, R. A. (2019). Antibiotic Susceptibility Patterns, Biofilm Formation and *esp* Gene among Clinical Enterococci: Is There Any Association?. *International journal of environmental research and public health*, 16(18), 3439. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183439>

World Health Organization (27 February 2017). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed..>

World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization.

World Health Organization. *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>. (Erişim tarihi: 24.10.2024)

Yang, J. X., Liu, C. W., Wu, F. W., Zhu, L., & Liang, G. W. (2024). Molecular characterization and biofilm formation ability of Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bloodstream isolates from a Chinese tertiary hospital in Beijing. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 27(3), 929–939. <https://doi.org/10.1007/s10123-023-00441-2>

Yaghoubi, S., Zekiy, A. O., Krutova, M., Gholami, M., Kouhsari, E., Sholeh, M., Ghafouri, Z., & Maleki, F. (2022). Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 41(7), 1003–1022. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>

Yunusoğlu, O., Berköz, M., & Yardım, Y. (2020). Çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterilere karşı geliştirilen yeni antibiyotikler; dalbavansin, telavansin ve oritavansin. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 45-54.

Zacharopoulos, G. V., Manios, G. A., Papadakis, M., Koumaki, D., Maraki, S., Kassotakis, D., De Bree, E., & Manios, A. (2023). Comparative activities of ampicillin and teicoplanin against *Enterococcus faecalis* isolates. *BMC microbiology*, 23(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02753-1>

Zehnder M. (2006). Root canal irrigants. *Journal of endodontics*, 32(5), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.09.014>

Zhang, J., Hurren, C., Lu, Z., & Wang, D. (2022). pH-sensitive alginate hydrogel for synergistic anti-infection. *International journal of biological macromolecules*, 222(Pt B), 1723–1733. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.234>

Zhu, Y., Huang, W. E., & Yang, Q. (2022). Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Infection and drug resistance*, 15, 735–746. <https://doi.org/10.2147/IDR.S345574>

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Nuray FİLİZ
Eğitim	
Lise	Urla Hakan Çeken Anadolu Lisesi (2006-2010)
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2012-2017)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2021-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	

EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Klinik örneklerden soyutlanan <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i> kökenlerine karşı antiseptikler ile antibiyotikler arasındaki sinerjik etkileşimlerin incelenmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
	TELEFON	(0266) 612 14 18
	FAKS	(0 266) 612 14 17
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr
KARAR BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BAUN Tıp Fakültesi
	VARSA İDARI SORUMLU ÜNVANI, ADI-SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) ÜNVANI, ADI-SOYADI	
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Dr. Öğr. Üyesi Yener ÖZEL BAUN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD Diş Hekimi Nuray FİLİZ BAUN Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji AD
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2024/216	Tarih: 03/12/2024
Başvuru dosyası ile ilgili belgeler; araştırmanın gereççe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliğiyle karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.		

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi		İmza
			VAR	YOK	
Prof. Dr.	Sibel ERGÜN	Başkan		X	
Prof. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X	
Doç. Dr.	Hilmi BOLAT	Üye		X	
Doç. Dr.	Selda YÖRÜK	Üye		X	
Doç. Dr.	Sevde AKSU	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Emrah ÖZDEMİR	Üye		X	
Dr. Öğr. Üyesi	Mehmet ÖZÜÇLİ	Üye		X	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi	Oğuzhan KORKUT	Üye		X	KATILMADI

EK 2. TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ 41. KONGRESİ POSTER SUNUMU



Klinik Örneklerden Soyutlanan *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Kökenlerine Karşı Antiseptikler ile Antibiyotikler Arasındaki Sinerjik Etkileşimlerin İncelenmesi

Nuray FİLİZ¹, Yener ÖZEL², Gülhan VARDAR ÜNLÜ²

¹Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir
²Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir



Giriş ve Amaç

Günümüzün önemli sorunlarından biri antimikrobiyal dirençtir ve antibiyotik dirençe atamamış yaşlılardan bir kombinasyon stratejileridir (1, 2). Çeşitli klinik örneklerde enterokok kökenleri ve baptezis dental endodontik tedaviler sonucunda gelişen nekrotik apikal periodontitide *Enterococcus faecalis* kökeni öne çıkmaktadır (3). Bu çalışma ile *Enterococcus* kökenlerinde antibiyotiklerden ampisilin (AMP), linezolid (LZD), tigezolidin (TGC), vankomisin (VA) ile antiseptiklerden klorheksidin (CHK), etilendiaminetetraasetik asit (EDTA), bork asit (BA), stirik asit (SA) antibiyotikler etkinliği ve antibiyotik-antiseptik kombinasyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, 46 adet yara ve 4 adet rektal sürüntü örneğinden soyutlanmış, 30 *Enterococcus faecalis* ve 20 *Enterococcus faecium* olmak üzere toplamda 50 enterokok kökeni kullanılmıştır. Antibiyotik ve antiseptiklerin minimum inhibitör konsantrasyon değerleri (MİK) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (4) kriterlerine göre su mikrobiyoloji yöntemiyle, seçilen 10 köken üzerinde kombinasyon testleri ile dama tahta yöntemiyle belirlenmiştir (2).

Bulgular

Çalışmamızda yer alan *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı antibiyotiklerin MİK değerleri Tablo 1'de, antiseptiklerin MİK değerleri Tablo 2 ve 3'te yer almaktadır. Antiseptiklerle antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları ise Tablo 4-7'de sunulmuştur.

Tablo 1. Antibiyotiklerin, *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK değerleri (µg/ml).

Tür	Antibiyotikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri												
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	20	32	>64	
<i>E. faecalis</i>	Ampisilin	-	-	-	-	1	8	16	4	-	-	-	-	1
	Linezolid	-	-	-	-	4	15	11	-	-	-	-	-	
	Tigezolidin	2	6	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Vankomisin	-	-	-	-	2	24	3	1	-	-	-	-	
	Ampisilin	-	-	-	-	-	3	1	1	1	1	1	14	
<i>E. faecium</i>	Linezolid	-	-	-	1	2	3	8	6	-	-	-	-	
	Tigezolidin	1	11	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Vankomisin	-	-	-	-	8	5	1	-	-	1	-	5	

Tablo 2. EDTA ve klorheksidin, *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK değerleri (µg/ml).

Tür	Antiseptikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri							
		1,95	3,90	7,81	15,62	31,25	195,31	390,62	781,25
<i>E. faecalis</i>	EDTA	-	-	-	-	-	11	13	6
	Klorheksidin	1	13	12	3	1	-	-	
<i>E. faecium</i>	EDTA	-	-	-	-	-	7	12	1
	Klorheksidin	1	13	4	2	-	-	-	

Tablo 3. Bork asit ve stirik asit, *E. faecalis* ve *E. faecium* kökenlerine karşı MİK değerleri (µg/ml).

Tür	Antiseptikler	Minimum İnhibitör Konsantrasyon Değerleri								
		250	500	1000	1250	2000	2500	4000	5000	10000
<i>E. faecalis</i>	Bork Asit	-	-	-	-	-	2	-	27	1
	Stirik Asit	1	4	6	-	13	-	1	-	-
<i>E. faecium</i>	Bork Asit	-	-	1	-	1	-	11	5	-
	Stirik Asit	-	5	3	-	10	-	2	-	-

Tablo 4. Klorheksidin ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları.

Yür	KÖKEN NO	Klorheksidin							
		AMP		LZD		TGC		VA	
		FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y
<i>E. faecalis</i>	33	0,625	K.S.	0,503	K.S.	0,500	S	0,562	K.S.
	34	0,507	K.S.	0,503	K.S.	0,507	K.S.	0,500	S
	37	0,515	K.S.	0,257	S	0,507	K.S.	0,250	S
	44	0,312	S	1,000	A	0,562	K.S.	0,500	S
	47	0,500	S	0,503	K.S.	0,515	K.S.	0,500	S
<i>E. faecium</i>	8	1,015	E	0,515	K.S.	1,015	E	0,531	K.S.
	10	1,015	E	0,531	K.S.	1,015	E	0,531	K.S.
	11	0,515	K.S.	0,531	K.S.	0,750	K.S.	0,257	S
	12	1,015	E	0,531	K.S.	0,507	K.S.	1,062	E
	20	0,312	S	0,515	K.S.	0,500	S	0,500	S

FİM: Farklıyolcu İnhibitör Konsantrasyon Değeri, Y: Yavaş, K.S.: Kararlılık, S: Sıvı, A: Akış, E: Etkin, AMP: Ampisilin, LZD: Linezolid, TGC: Tigezolidin, VA: Vankomisin.

Tablo 5. EDTA ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları.

Yür	KÖKEN NO	EDTA							
		AMP		LZD		TGC		VA	
		FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y
<i>E. faecalis</i>	33	1,125	E	1,062	E	1,062	E	0,750	K.S.
	34	0,507	K.S.	0,375	S	0,531	K.S.	0,562	K.S.
	37	0,562	K.S.	0,503	K.S.	0,281	S	0,312	S
	44	0,562	K.S.	0,531	K.S.	1,062	E	0,500	S
	47	0,562	K.S.	0,562	K.S.	0,531	K.S.	0,562	K.S.
<i>E. faecium</i>	8	0,625	K.S.	1,062	E	0,531	K.S.	0,625	K.S.
	10	0,515	K.S.	0,625	K.S.	0,312	S	0,500	S
	11	0,562	K.S.	0,531	K.S.	0,562	K.S.	0,750	K.S.
	12	0,515	K.S.	0,625	K.S.	0,500	S	0,375	S
	20	0,187	S	0,625	K.S.	0,531	K.S.	0,500	S

FİM: Farklıyolcu İnhibitör Konsantrasyon Değeri, Y: Yavaş, K.S.: Kararlılık, S: Sıvı, A: Akış, E: Etkin, AMP: Ampisilin, LZD: Linezolid, TGC: Tigezolidin, VA: Vankomisin.

Tablo 6. Bork asit ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları.

Yür	KÖKEN NO	Bork Asit							
		AMP		LZD		TGC		VA	
		FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y
<i>E. faecalis</i>	33	0,515	K.S.	0,515	K.S.	0,562	K.S.	0,562	K.S.
	34	0,312	S	0,312	S	1,015	E	0,531	K.S.
	37	1,015	E	0,507	K.S.	0,500	S	0,375	S
	44	0,312	S	0,500	S	0,507	K.S.	0,500	S
	47	0,500	S	0,507	K.S.	0,507	K.S.	0,507	K.S.
<i>E. faecium</i>	8	0,375	S	0,500	S	0,562	K.S.	0,531	K.S.
	10	0,507	K.S.	0,500	S	0,500	S	0,375	S
	11	0,625	K.S.	0,507	K.S.	0,375	S	0,331	K.S.
	12	0,500	S	0,507	K.S.	1,015	E	0,250	S
	20	0,312	S	0,503	K.S.	0,375	S	0,750	K.S.

FİM: Farklıyolcu İnhibitör Konsantrasyon Değeri, Y: Yavaş, K.S.: Kararlılık, S: Sıvı, A: Akış, E: Etkin, AMP: Ampisilin, LZD: Linezolid, TGC: Tigezolidin, VA: Vankomisin.

Tablo 7. Stririk asit ile antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları.

Yür	KÖKEN NO	Stririk Asit							
		AMP		LZD		TGC		VA	
		FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y	FİM	Y
<i>E. faecalis</i>	33	0,500	S	0,625	K.S.	0,531	K.S.	1,000	A
	34	0,312	S	0,562	K.S.	0,515	K.S.	0,562	K.S.
	37	1,015	E	0,562	K.S.	0,531	K.S.	0,625	K.S.
	44	0,562	K.S.	0,562	K.S.	0,515	K.S.	0,562	K.S.
	47	0,625	K.S.	0,562	K.S.	0,515	K.S.	0,562	K.S.
<i>E. faecium</i>	8	0,625	K.S.	0,500	S	0,531	K.S.	0,625	K.S.
	10	0,531	K.S.	0,500	S	0,531	K.S.	0,562	K.S.
	11	0,375	S	0,500	S	0,531	K.S.	0,625	K.S.
	12	1,000	A	0,625	K.S.	0,515	K.S.	0,375	S
	20	0,187	S	0,625	K.S.	0,531	K.S.	0,625	K.S.

FİM: Farklıyolcu İnhibitör Konsantrasyon Değeri, Y: Yavaş, K.S.: Kararlılık, S: Sıvı, A: Akış, E: Etkin, AMP: Ampisilin, LZD: Linezolid, TGC: Tigezolidin, VA: Vankomisin.

Sonuç

E. faecalis kökenlerinin tamamı linezolid ve tigezolidine duyarlı olan % 310 ampisiline dirençli bulunmuştur. *E. faecium* kökenlerinin ise tamamı linezolid ve tigezolidine duyarlı olan % 801 ampisiline, % 30'u ise vankomisine dirençli saptanmıştır (Tablo 1). Antiseptiklerin *E. faecalis* kökenleri için MİK değerleri: BA için 2500-10000 µg/ml, EDTA için 195,31-781,25 µg/ml, CHK için 1,95-125 µg/ml, CA için 250-4000 µg/ml, *E. faecium* kökenleri için ise BA için 1250-10000 µg/ml, EDTA için 195,31-781,25 µg/ml, CHK için 1,95-15,62 µg/ml, CA için 500-4000 µg/ml aralığında tespit edilmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3). *E. faecalis* kökenlerinde vankomisin ile CHK arasında, *E. faecium* kökenlerinde ise vankomisin ile EDTA arasında daha fazla sinerjik etkileşim saptanırken, ampisilin ile BA her iki tür için de en fazla sinerjik etkileşim gözlemlendi kombinasyon olmuştur (Tablo 4-7). Dirençli enterokokların ditiyolasyon tedavisinde ve dental apikal kanal içi kullanımda antibiyotik ile antiseptik kombinasyonu tedavide katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

- World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2014: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/diseases/bacterial/priority-pathogens>. [Erişim tarihi: 24.10.2024]
- Osman, A. G., Saad (Jettin), E., & Osman, L. (2012). Dama Tahta Sıvı Test Sonuçlarının Farklı Yöntemlerle Karşılaştırılması: Sonuçlarımız Etkililer mi? [Do different interpretative methods used for evaluation of checkerboard synergy test effect the results? Mikrobiyoloji Bülteni, 46(2), 430-435.
- Berman, L. H., & Hargreaves, K. M. (2010). Colver's Antiseptics of the Pulp, Elsevier.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org> [Erişim tarihi: 24.10.2024]