



T. C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN İZOLE EDİLEN ÇOĞUL
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARA KARŞI FARKLI
DEZENFEKTANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Bio.Bilge GÜLER

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Temmuz, 2019

BOLU





T. C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDEN İZOLE EDİLEN ÇOĞUL
DİRENÇLİ MİKROORGANİZMALARA KARŞI FARKLI
DEZENFEKTANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Bio.Bilge GÜLER

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esra KOÇOĞLU**



ÖZET

Yoğun bakım üniteleri sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların neredeyse dörtte birlik bir kısmının gözlendiği birimlerdir. Bu birimlerde invaziv girişimler nispeten daha fazla olmakta ve mikroorganizmalar için önemli bir giriş kapısı oluşturmaktadır. Bazı mikroorganizmalar canlı ortamlar ve kateter sonda gibi hasta bakımında kullanılan malzemeler üzerinde biyofilm oluşturarak konak immün sisteminden kaçabilirler ve antibiyotik tedavisi için de direnç oluşturarak bu biyofilm tabakası içinde varlıklarını sürdürürler. Bu çalışmada hastanemizin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen ve çoğul dirençli olduğu belirlenen mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm tabakasına ve içinde yerleşen mikroorganizmalara karşı farklı dezenfektan ve antiseptiklerin etkinliği araştırılmıştır.

Çalışmaya 11'er adet *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* suşu dahil edilmiştir. Bu suşlar kullanılarak paslanmaz çelik ve mikropleytlar üzerinde biyofilm tabakası oluşturulmuştur. Oluşan biyofilm tabakasına ortofitaldehit (%0.55), %10'luk iyot, 500 ve 5000 ppm'lik klor, %10 ve %30'luk sitrik asit ile %60 ve %70'lik etil alkolün hazırlanan konsantrasyonlarının 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saatlik maruziyet sürelerinde etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen mikroorganizmalara ve oluşturdukları biyofilm tabakası üzerine OPA, etil alkol ve klor 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saatlik maruziyette etkin bulunmuştur. İyot 3 ve 5 dakikada etki etmezken 10, 15, 30, 60 dk ve 24 saatlik temas süresinde etkin bulunmuş; sitrik asitin %10 ve %30'luk solüsyonlarının çalışılan temas sürelerinde etkinliğinin olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda en etkili antibiyofilm etki OPA (%0.55), etil alkol (%60, %70) ve klor (500 ve 5000 ppm)'dan elde edilmiştir. Güçlü bir antiseptik olarak kullanılan iyot (%10) 3 ve 5 dakikalık temas sürelerinde biyofilme etki etmezken 10 dakika ve üzerindeki temas sürelerinde etkin bulunmuştur. %10 ve %30'luk sitrik asitin etkinliği için en az 24 saatlik temas süresine gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, Çoklu Dirençli Bakteri,
Antiseptik, Dezenfektan, Biyofilm



ABSTRACT

Intensive care units are the place where nearly $\frac{1}{4}$ of infections related to health care are examined. In these units invasive attempts take place rather more and this results in an important entrance door for the microorganisms. Some of the microorganisms can escape from the host's immune system by creating a biofilm via live habitats or catheter probe used for the care of the patient and they can sustain their existence in this biofilm by resisting to the antibiotic treatment. To find that how effective the usage of the different disinfectants and antiseptics for the microorganisms which settle inside or on the biofilm created by multi-resistant microorganisms thought to be isolated in the intensive care units is researched in this article.

Eleven strains of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* are included in this study. By using these strains a biofilm layer is created on stainless steel and microplates. A concentration is prepared by using 0.55% ortho-pthaldehyde, 10% iodine, 500 and 5000 ppm chlorine, 10% and 30% citric acid and 60% and 70% ethyl alcohol. The effectiveness of this concentration on the biofilm layer is researched by applying the concentration 3,5,10,15,30,60 minutes and 24 hours.

OPA, ethyl alcohol and chlorine is applied on the microorganisms included in the study and on the biofilms layer created by them during 3,5,10,15,30,60 minutes and 24 hours. While iodine is not applied during 3 or 5 minutes, it is found that 10% and 30% solution has no effect during the contact time.

The most effective anti-biofilm is obtained from OPA (0.55%), ethyl alcohol (60%,70%) and chlorine (500 and 5000 ppm). Iodine (10%) which is used as a powerful antiseptic has no effect during 3 and 5 minutes while it is effective during 10 minutes and over. For the effectiveness of 10% and 30% citric acid at least 24 hours appliance is needed.

Keywords: Intensive Care Units, Multi-resistant Bacteria, Antiseptic, Disinfectant, Biofilm

TEŞEKKÜR

Her konuda hoŐgörü ve desteğini gördüğüm tez dönemimdeki en büyük destekçim, tez danışmanı hocamsayın Prof. Dr. M.Esra Koçoğlu'na, yüksek lisans eğitimim boyunca, desteğini esirgemeyen Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı Başkanı hocam Prof. Dr. Erol Ayaz'a, Bolu Abant İzzet Baysal Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına,yüksek lisans eğitimim süresinde her zaman uyum içinde çalışmalarıyla huzurlu bir eğitim ortamını paylaŐtıęım tüm arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olup en zor günlerimde bana güç veren biricik annem, babam ve kardeŐime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLOLAR LİSTESİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dezenfeksiyon ve Antisepsi.....	4
2.2. Dezenfektanların Etki Mekanizmaları	4
2.3. Dezenfektanların Sınıflandırılması	5
2.3.1.Düşük düzey dezenfektanlar (DDD).....	5
2.3.2.Orta düzey dezenfektanlar (ODD)	5
2.3.3.Yüksek düzey dezenfektanlar (YDD).....	5
2.4. Dezenfektanlar	5
2.4.1.Aldehitler.....	5
2.4.2.Sodyum hipoklorit.....	6
2.4.3.Sitrik asit	6
2.4.4.Etil alkol	6
2.4.5.İyot	7
2.5. Dezenfektan Etkinlik Testleri	7
2.5.1.Minimal inhibisyon konsantrasyon testi	7

2.5.2.Süspansiyon testleri.....	8
2.5.3.Taşıyıcı testleri	9
2.5.4.Alet dezenfeksiyon testleri.....	9
2.5.5.Kapasite testleri	9
2.5.6.Yüzey dezenfeksiyon testleri	9
2.6.Sağlık Bakımı ile İlgili Enfeksiyonlardan Sorumlu Mikroorganizmalar.....	9
2.6.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
2.6.1.1. Mikrobiyolojik özellikleri	9
2.6.1.2. Epidemiyoloji.....	10
2.6.1.3. Virülans ve patojenite	11
2.6.1.4. Patogenez,adezyon ve kolonizasyon.....	11
2.6.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	11
2.6.2.1. Mikrobiyolojik özellikleri	12
2.6.2.2. Epidemiyoloji.....	13
2.6.2.3. Virülans ve patogenez.....	13
2.6.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	14
2.6.3.1. Mikrobiyolojik özellikleri	14
2.6.3.2. Epidemiyoloji.....	15
2.6.3.3. Virülans, patojenite ve klinik	15
2.6.4. <i>Candida albicans</i>	15
2.6.4.1. Mikrobiyolojik özellikleri	15
2.6.4.2. Epidemiyoloji.....	16
2.6.4.3. Virülans ve patojenite	16
2.7. Biyofilm	17
2.7.1.Biyofilm saptama yöntemleri.....	19
2.8.Nötralizan Maddeler.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1.Mikroorganizmalar.....	24
3.2.Besiyerleri	24
3.2.1.Trypticase soya buyyonu (TSB).....	24
3.2.2.Fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS)	25
3.2.3.Kanlı jeloz (Agar)	26
3.2.4.Kristal viyole (%0.1).....	26
3.3.Hücre Süspansiyonlarının Hazırlanması, Biyofilm Oluşumu ve Ölçümü Deneyleri	27
3.4. Dezenfektanlar	28
3.5. Nötralizan Solüsyonların Hazırlanması	28
3.6.Biyofilmdeki Mikroorganizmaya Karşı Mikrobisidal Değerinin Saptanması .	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	38
7.KAYNAKLAR	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Saponinin yapısı	21
Şekil 2.2: Tween 80'in yapısı	22
Şekil 2.3: L-Histidin'in yapısı	22
Şekil 2.4: L-Sistein'in yapısı	23



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1: Antiseptik ve dezenfektanların paslanmaz çelik çubuklar üzerindeki biyofilm üzerine etkisi.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 4.2: Antiseptik ve dezenfektanların mikropleyt üzerindeki biyofilm üzerine etkisi 32



KISALTMALAR

DDD	: Düşük düzey dezenfeksiyon
EPS	: Ekzopolisakkarit madde
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MİK	: Minimal inhibisyon konsantrasyonu
ODD	: Orta düzey dezenfeksiyon
OPA	: Ortofitaldehit
PBS	: Fosfat tamponlu salin solüsyonu
ppm	: parts per million
RF	: Redüksiyon faktör
SHİE	: Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar
TSB	: Triptik soya buyyonu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YDD	: Yüksek düzey dezenfeksiyon



1. GİRİŞ

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar önemli bir mortalite, morbidite nedeni olarak önemini arttırmaktadır. Yoğun bakım üniteleri yatak kapasitesi hastane yatak kapasitesinin %10 gibi bir kısmını oluşturmasına rağmen sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların neredeyse %25'lik bir kısmının saptandığı ünitelerdir (1). Bu ünitelerde enfeksiyon oranlarının 5-10 kat fazla olmasının nedenleri arasında hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, eşlik eden hastalığının olması (diyabet, kalp yetmezliği gibi), hastanın immün durumu (nötropeni, steroid kullanımı gibi) ve ortaya çıkan komplikasyonlar gibi hastaya bağlı risk faktörleri yanında , yoğun bakımda kalış süresinin uzaması ve etken olarak izole edilen mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılık durumu ve yanısıra hastaya uygulanan invaziv girişimler de tedavi sürecinde hastanın maruz kaldığı önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Hastaya uygulanan her invaziv işlem mikroorganizmalar için yeni bir giriş kapısı oluşturmaktadır (2). Hastalara uygulanan damar içi kateterler, nazogastrik sonda, idrar sondası, trakeostomi ve entübasyon gibi girişimler enfeksiyon sıklığını arttıran işlemlerdir.

Biyofilm; canlı, cansız bir yüzeye yapışır ve kendi ürettikleri ekzo-polisakkarit matriks içine gömülüdür. Hareketsizdir. Birbirine, bir katı yüzeye ya da bir ara yüzeye geri dönüşümsüz olarak tutunan mikroorganizmaların oluşturduğu yapıdır (3). Bazı mikroorganizmalar canlı ortamlar ve kateter sonda gibi cansız malzemeler üzerinde biyofilm oluşturarak konak immün sisteminden kaçabilirler ve antibiyotik tedavisi için de direnç oluşturarak bu biyofilm tabakası içinde varlıklarını sürdürürler (4). Mikroorganizmaların farklı ortamlarda oluşturdukları biyofilmler hayatta kalma şansını arttıran önemli stratejilerindendir. Biyofilmler mikrobik hücreler ve polisakkaritler, ekstrasellüler DNA, proteinler, su ve iyonlar gibi farklı bileşenleri içeren kendi kendine üretilmiş hücre dışı polimerik maddelerden (EPS) oluşur (5). Çoklu tür biyofilmler mikroorganizmaların doğadaki en önemli yaşam tarzlarından birini temsil etmektedir. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterokok* türleri, *E. coli*, *Acinetobacter* türleri ve *P. aeruginosa* gibi birçok bakterinin biyofilm oluşturma yeteneği bulunmaktadır. Özellikle ortopedik implant veya santral venöz kateter gibi

implante cihazlar ile ilişkili biyofilm kaynaklı sepsis olguları literatürde yer almaktadır. Biyofilm oluşumu cerrahi aletlerin ve skopik cihazların da sterilizasyon/dezenfeksiyonunda önemli bir sorundur (6).

Bu çalışmada hastanemizin yoğun bakım ünitelerinden izole edilen, çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* suşları tarafından oluşturulan biyofilm tabakasına karşı ortofitaldehit (OPA), iyot, klor, sitrik asit ve etil alkolün belirlenen konsantrasyonlardaki etkinliği araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar (SHİE), bir hastane ya da bir başka sağlık kuruluşunda sağlık hizmeti, bakım sunulması esnasında gelişen ve o kuruma başvuru esnasında olmayan enfeksiyonlar şeklinde tanımlanmaktadır (7,8). Ayrıca sağlık kurumunda sunulan hizmet ile ilişkili gelişen fakat taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar, hasta dışında, sağlık çalışanlarında meslekleri ile ilgili gelişen enfeksiyonlar, hasta ziyaretine gelen hasta yakınlarında ve hastanede eğitim öğretim gören öğrencilerde meydana gelen enfeksiyonlar da sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar içerisinde yer almaktadır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon niteliklerini bulundurmayan diğer enfeksiyonların bulaşı, hastane dışında edinildiği için “toplum kökenli enfeksiyonlar” şeklinde isimlendirilmektedir (9).

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar dünyada ve ülkemizde önemli bir sorun haline gelmektedir. Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonlar, yatış süresinin uzamasına, morbidite, mortalite oranında ve tedavi maliyetinde artışa, işgücü kaybına, dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (10). Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonların en fazla görüldüğü klinikler arasında yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yer almaktadır. YBÜ’de hastaneye yatan hastaların sadece %5-10’u tedavi görmesine karşın, tüm sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonların yaklaşık ¼’ü yoğun bakım ünitelerinde gelişmektedir (11).

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların genellikle önlenemez nedenlere bağlanmasına karşın çok az bir kısmı önlenabilmektedir. Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonlarının morbidite, mortalite oranlarının yüksek olmasına rağmen bu enfeksiyonların basit enfeksiyon kontrol yöntemleri ile % 30 oranında önlenemez olması bu uygulamalarının önemini gözler önüne sermektedir (12).Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonlarının önlenmesinde, hastaların vücut salgıları ile kontamine olan yüzeylerin deterjanlı su ile temizlenip dezenfekte edilmesi, el hijyeni, eldiven kullanım kurallarına gereken önemin verilmesi, izolasyon odalarında özel kıyafet ile eldiven kullanımı ve bu odalardan dışarıya çıkarılan objelerin özenli şekilde

temizlenerek dezenfekte edilmesi onların enfeksiyon kaynağı olarak karşımıza çıkmasını büyük ölçüde önlemektedir (13).

2.1.Dezenfeksiyon ve Antisepsi

Dezenfeksiyon, cansız nesnelere üzerinde yer alan patojenleri, sporlar hariç, yok etme işlemidir (14).

Vücudun deri, mukoza gibi yüzeysel dokularının ve yara gibi lezyonların kimyasal maddeler ile patojen mikroorganizmalardan temizlenmesine antisepsi adı verilmektedir (15).

Dezenfeksiyonu etkileyen faktörler, seçilen dezenfektan, uygulanan yüzey ve mikroorganizmaya bağlı olarak çeşitlilik gösterir. Mikroorganizma tipi, biyolojik yükü, mikroorganizmanın oluşturduğu doğal direnç, lokalizasyonu, dezenfektanın yoğunluğu, temas süresi, ortamın sıcaklığı, pH derecesi, ozmotik basıncı, ortamda bulunan inorganik, organik ve kimyasal maddeler, dezenfekte edilecek yüzeyin tipi, dezenfektanın sulandırımında kullanılacak suyun tipi, yüzey gerilimini azaltabilecek malzemelerin varlığı ve biyofilm varlığı dezenfeksiyon işlemi etkileyen faktörler arasında yer alır. Mikroorganizmalar biyofilm sayesinde her türlü fiziksel ve kimyasal etkiden kendilerini korurlar. Böylece dezenfeksiyon işleminden etkilenmeden varlıklarını sürdürebilirler. Biyofilm oluşumu muhtemel olan malzemelerin işlem öncesinde mekanik temizliğinin iyi yapılması büyük önem arzeder (16).

2.2.Dezenfektanların Etki Mekanizmaları:

Dezenfektanların etki mekanizmaları aşağıda sıralanmıştır:

1. Hücre zarına etki: Hücre zarının lipoprotein yapısını etkileyen dezenfektanlar yapısal düzeni bozarak etki eder.

2. Mikroorganizmaların proteinlerini denatüre ederek etki: Bazı dezenfektanlar proteinlerin yapılarını bozarak etki eder.

3. Mikroorganizma enzimlerinin işlevlerini bozarak etki: Dezenfektan maddeler enzimlerin aktif gruplarıyla birleşerek enzimlerin işlevlerini bozar.

4. Nükleik asitlere etki: Bazı kimyasallar mikroorganizmaların nükleik asit yapısını bozarak etki eder (17).

2.3.Dezenfektanların Sınıflandırılması

Dezenfektanların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

2.3.1.Düşük düzey dezenfektanlar (DDD)

Vejetatif bakterilerin birçoğuna, bazı virüslere ve bazı mantar türlerine uygun sürede (≤ 10 dk) etki eden dezenfektanlardır. Mikobakteri basili, bakteri sporlarına ve zarfsız virüslere etkili değildir. Kuaterner amonyum bileşikleri (%0,5), iyot bileşikleri (30-50 ppm), sodyum hipoklorit (50-500 ppm) düşük düzey dezenfektanlar olarak sınıflandırılmaktadır (18).

2.3.2.Orta düzey dezenfektanlar (ODD)

Vejetatif bakterilerin tümüne (*Mycobacterium tuberculosis* dahil olmak üzere) uygun kullanım süresinde etki eden dezenfektanlardır. Bazı mantar ve bazı virüs türleri üzerinde etki göstermezler. Orta düzey dezenfektanlara, iyot bileşikleri (50-150 ppm), sodyum hipoklorit (1000-5000 ppm), fenol bileşikleri (%0,4-5) ve etil ya da izopropil alkol (%60-95'lik konsantrasyonları) örnek gösterilebilir (19).

2.3.3.Yüksek düzey dezenfektanlar (YDD)

Bakteri sporları dışındaki tüm mikroorganizmaları inaktive eden dezenfektanlardır. %2'lik glutaraldehit (20 dk), %7,5'luk hidrojen peroksit (30 dk), %0,55'lik ortofitaldehit (12 dk), ve %0,2'lik perasetik asit (2 dk) yüksek düzey dezenfektanlara örnek verilebilir (17,18).

2.4.Dezenfektanlar

2.4.1.Aldehitler: Aldehitler proteinleri denatüre eden ve nükleik asitleri parçalayan yüksek etkili dezenfektanlardır. Geniş spektrumludur ve sterilizan etkilidir (20). Aldehitler bakterilere, mantarlara, virüslere, sporlara karşı etkilidir. Yüksek derecede toksik etkili, iritan ve kanserojen olduklarından kullanırken çok dikkat edilmelidir ve alternatifi var ise o tercih edilmelidir (14).

Ortoftaldehit(OPA)'in %0.55'lik solüsyonu yüksek düzey dezenfektan olarak kabul edilmiştir. Saklanması halinde etkilğinde azalma olmaması, pH değışikliklerine toleranslı olması, kullanılmadan önce aktivasyona ihtiyaç duymaması, buharlaşma özelliğinin düşük olması nedeniyle gözde, solunum sisteminde tahrişe neden olmaması, invitro olarak mikobakterisidal etkisi glutraldehitden daha hızlı olması, kokusunun zor hissedilir olması nedeniyle glutraldehite göre daha avantajlıdır (19).

2.4.2.Sodyum hipoklorit (Klor): Sodyum hipoklorit NaOCl formülü ile gösterilir. Klor en çok tercih edilen dezenfektanlardan biridir. Yanıcı özellik göstermez. Geniş spektrumlu, kolay bulunabilen ve düşük sıcaklıkta bakterisidal etkili bir dezenfektan olması nedeniyle tercih edilen bir dezenfektandır. Yüzey dekontaminasyonunda, kan ve vücut sıvısı gibi döküntülerin acil temizlenmesinde, alet dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır (21).

Çamaşır suyu %5,25 oranında sodyum hipoklorit içerir ve içerisinde 50,000 ppm oranında serbest klor bulunur. Solüsyonun içerdiği serbest klor miktarı ile dezenfektanın biosidal aktivitesi ölçülür. Düşük konsantrasyonlar (50-500 ppm) vejetatif bakterilere, funguslara ve zarflı virüslere karşı etkilidir. Sporoidal aktiviteyi sağlamak için yaklaşık 2500 ppm NaOCl gereklidir. Bu konsantrasyonun korozif etkisi fazla olduğu için kullanımı dikkatli ve sınırlı bir şekilde olmalıdır. Yüksek konsantrasyonlar, gözde, mukoz membranlarda, ve ciltte irritasyona yol açabilir. Yine organik madde varlığında etkisiz kalmaları, ışık ve ısıyla bozulmaları dezavantaj olarak sayılabilir. Güneş ışığı ve bazı metaller ile inaktive olmaları nedeniyle taze solüsyonları kullanılmalıdır (22).

2.4.3.Sitrik asit: Sitrik asit karboksilik asitler arasında yer alır. Rengi yoktur ve kristal yapılıdır. Limon tuzu olarak da bilinir. Moleküler formülü $C_6H_8O_7$ şeklindedir. Tüm bitkilerde, çok sayıda hayvanın vücut sıvılarında bulunur. pH değeri 3,5'tir. Sitrik asit biyofilme etki eder.Biyofilm tabakasını önlemek için dezenfektanların içerisine, sitrik asit gibi kimyasallar eklenmektedir (14).

2.4.4.Etil alkol: Alkoller, geniş spektrumlu antimikrobiyal maddeler şeklinde gruplandırılır. Mikroorganizmalarda protein denatürasyonuna yol açar. Bu

denatürasyon sonucu hücre zarı görevini gerçekleştiremez ve hücrenin parçalanmasına neden olur (20).

Etil alkol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) normal koşullar altında yanıcı, uçucu, renksiz bir sıvıdır. Kokusu kendine özgüdür (23). Etil alkol dezenfeksiyon amacıyla kullanılan alkollerden biridir. En iyi etkiyi gösterdiği konsantrasyon %60-90 arasındadır ve konsantrasyon miktarı azaldıkça etkisi de azalır (24). Etil alkolün bakteri ve mantarlara karşı etkinliği oldukça iyi seviyededir. Ayrıca mikobakterilere de etkilidir. Zarfsız virüslere karşı etkinliği sınırlı kalırken sporlara etki gösteremezler (25).

2.4.5.İyot: İyot, mikroorganizmaların hücre duvarından içeri girer ve doymamış yağ asitlerine bağlanır. Bu şekilde hücre zarında değişiklik yaparak ve protein sentezinde bozulmalara yol açarak antimikrobiyal etkisini gösterir(25). İyot polimer maddelerle beraber kullanıldığında çözünürlüğünde azalma meydana gelir ve yavaş salınım gerçekleşir. Böylece deride tahriş meydana getirme özelliğinde azalma olur. En çok tercih edilen polimer madde polivinil pirolidon (povidon)'dur (24).

İyot, tüm bakteriler, mikobakteriler, mantarlar, virüsler üzerine etkindir (26). Kan kültürü şişeleri ve endoskop, termometre vb. tıbbi aletlerin dezenfeksiyonunda kullanılır. Ayrıca deri için antiseptik olarak kullanılır (27). Son yıllarda iyot için yapılan araştırmalarda deride tahriş yapması, deride renk değişikliklerine neden olması gibi dezavantajlarına vurgu yapılmıştır (24).

2.5.Dezenfektan Etkinlik Testleri

Hasta çevresinin sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlardaki önemi yıllardır tartışılan bir konudur. Hastanelerde kolonize olup hastaların enfekte olmasına neden olan mikroorganizmalar ortamda uzun süre canlılığını sürdürebilmektedirler (28).

Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonların önlenmesinde koruyucu önlemlerden sonra dezenfektan ve antiseptik seçimi gelmektedir(29). Dezenfektan etkinliğini ölçen testler iki gruba ayrılır: dezenfektan aktivitesinin ölçümü ve amacı içere özel testler (30).

2.5.1.Minimal inhibisyon konsantrasyonu testi: Minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) testleri mikroorganizmanın dezenfektana olan duyarlılığını kantitatif şekilde göstermektedir. MİK antibiyotik direnci için tercih edilirken dezenfektanlar için çok tercih edilmeyen yöntemdir. Sadece MİK sonuçlarına bakılarak dezenfektan seçimi yapılamamaktadır. Bunun bir nedeni de MİK testlerinin bakterisidal etkiyi göstermemesidir (30).

2.5.2.Süspansiyon testleri: Belirli miktardaki bakteri için dezenfektanların farklı konsantrasyon ve temas süresinde bakterinin canlı kalıp kalmadığının test edilmesine dayanan testlerdir. Testler farklı konsantrasyon ve farklı süreler için yapılabilmektedir. Kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki grupta incelenmektedir (31).

Kalitatif süspansiyon testleri: Temas süresi sabit tutulur, bakteri-dezenfektan süspansiyonundan örnek alınır ve pasajlanır. Pasajda üreme olması dezenfektanın etkili olmadığını göstermektedir.

Kantitatif süspansiyon testleri: Dezenfektan uygulanması sonrasında canlı kalan mikroorganizmaların direkt sayılması, membran filtrasyon yöntemi ile sayılması esasına dayanmaktadır. İlk ekimde bilinen mikroorganizma sayısı ile dezenfektan uygulanması sonrası canlı kalan mikroorganizma sayısının karşılaştırmasına dayanan testlerdir(32).

2.5.3. Taşıyıcı testleri: Metal parçalar, katater gibi taşıyıcılar yapay olarak kontamine edildikten sonra dezenfektanlara maruz bırakılır. Böylece mikroorganizmaların ölüm oranları belirlenir. Bu testler, in-vitro testlerdir ve testin uygulanışı kolaydır(32).

2.5.4.Alet dezenfeksiyon testleri: Test edilecek mikroorganizmalar için dezenfektan solüsyonu hazırlanır. Dezenfektan solüsyonu belirli sürelerde uygulanır. Temas süreleri sonrasında nötralizan içeren sıvı besiyeriyle yıkanır ve bir başka sıvı besiyerine pasajlanır. Bu test ile etkili olan en düşük yoğunluk belirlenmektedir(32).

2.5.5.Kapasite testleri: Bu grupta yer alan en gelişmiş olan test Kelsey Sykes testidir. Dezenfektanın bakterilere etki etme kapasitesinin belirlenmesi esasına dayanır. Dezenfektana kontamine olan bir materyal ya da cihaz atılarak dezenfektanın bakterilere etki kapasitesi belirlenir (33).

2.5.6.Yüzey dezenfeksiyon testleri: Uygulanma odasının yer yüzeyleri, PVC taban, sentetik kaplar gibi çeşitli materyaller test mikroorganizmasıyla kontamine edilir. Belirli sıcaklıkta ve nemli ortamlarda belirli süre kurutulup dezenfektan solüsyonu taşıyıcıların bulunduğu yüzeye püskürtülür. Hızlı sonuca varmak için 30, 45, 60 ve 90 dakika ya da uzun etkinin gözlenmesi için 1, 2, 3, 4 saatlik süre sonunda kalan mikroorganizma sayısı belirlenir(33).

Temas süresi tamamlandığında canlı kalan mikroorganizmaların oranı, ölen mikroorganizmaların oranı ve dezenfektanın etkin olduğu yoğunluk miktarı, dezenfektan aktivite testinin sonucunu etkilemektedir. Dezenfektanın etkinliğini belirlemede kullanılan kriter “Redüksiyon Faktörü (RF)” değeri ile gösterilmektedir. Redüksiyon Faktörü (RF), dezenfektan ile etkileşim öncesinde mikroorganizma sayısının logaritması ile dezenfektan uygulanması sonrasında canlı kalan mikroorganizma sayısının logaritması arasındaki farktır. Başlangıçtaki mikroorganizma sayısı 10^9 /ml ya da üzerinde olmalıdır. Genel olarak 1 dakika süren temas sonrası 5 log redüksiyon faktörlük bir azalma olması beklenmektedir fakat biyofilm oluşturan bazı bakterilerde 3 log'luk azalma olması yeterli sayılmaktadır(33).

2.6.Sağlık Bakımı ile İlgili Enfeksiyonlardan Sorumlu Mikroorganizmalar

2.6.1.Pseudomonas aeruginosa

2.6.1.1. Mikrobiyolojik özellikleri: Non-fermenter gram negatif bir basil olan *Pseudomonas aeruginosa* tek veya çift olarak görülebilen, düz ya da hafif kıvrık şekilde olan, kapsülsüz ve sporsuz, 0,5-0,8 µm boyunda bir mikroorganizmadır. Flegella bulundurduğu için hareketli bakterilerdir. Pilusları vardır (34). Optimal üreme sıcaklıkları 30-37° C'dir. Hafif alkali ortam tercih ederler. Birçok karbon kaynağını kullanabildikleri için basit besiyerlerinde üreyebilirler (34).

P. aeruginosa'nın birçok pigmenti bulunur. Birçoğu piyosiyanın, piyoverdin pigmenti oluşturur. Bu pigment mavi-yeşil renkte ekstraselüler bir pigmenttir, koloniye rengini veren pigmenttir ve yalnızca aerob ortamda oluşur. Ayrıca kırmızı (piyorubin), kahverengi-siyah (piyomelanin) renkte koloni oluşturan pigmentler de gözlenebilir (35).

Pseudomonas aeruginosa genellikle tüm besiyerlerinde üreyebilir. Aerob şartlarda üreyebilmesine rağmen anaerob ortamda da üreyebilir (36). Kanlı besiyerinde yaklaşık 1-5 mm çapında, yassı, kenarları kıvrımlı şekilde koloniler oluşturur (37). *Pseudomonas aeruginosa* genel olarak 3 tür koloni oluşturabilir. İzole edilen *P.aeruginosa* küçük ve kaba koloniler meydana getirir. Klinik materyallerden üretilenler ise mukoid olmayan büyük, düz, yumuşak ve kalkık kenarlı koloniler ve mukoid özellikte koloniler olmak üzere iki farklı tipte koloni oluşturur. Mukoid olmayan suşların genellikle virulansı daha yüksektir (38).

Genellikle β -hemoliz oluştururlar. Besiyerinde ürediğinde kendine özgü aromatik bir kokuya sahiptir (39). *Pseudomonas aeruginosa* oksidaz pozitifdir. Bu nedenle sitokrom C oksidaz içeren elektron taşıma zinciri sistemine sahiptir. Bu elektron taşıma zinciri sistemine sahip olmaları nedeniyle *Enterobacteriaceae* ailesinden ayrılır (36).

Zor koşullarda üreyebilen, nemli ortamlarda uzun süre canlı kalan ve çok çeşitli klinik tablolara neden olan bir mikroorganizmadır. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak en sık izole edilen mikroorganizmalardan birisidir. *Pseudomonas aeruginosa*, yara, yanık, solunum, üriner sistemi, kulak ve göz enfeksiyonları meydana getirir(40).

Fırsatçı patojen olarak *P. aeruginosa*, kistik fibrozis ve immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi enfeksiyonlara yol açan bir etken olabilir (20). Nemli ortamları tercih ettikleri için solunum destek sistemlerinde, temizleme solüsyonlarında, ilaç ve dezenfektanlarda kolaylıkla üreyebilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle *P.aeruginosa* güncel bir sorun olarak önemini korumaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* antibiyotiklere direnç geliştirebilen bir bakteridir. Doğal ortamda diğer bazı bakteriler, mantarlar ile birlikte bulunarak antibiyotiklere karşı direnç geliştirebilir. Aynı zamanda biyofilm oluşturarak antibiyotiklerden korunabilir (37).

2.6.1.2.Epidemiyoloji: *Pseudomonas aeruginosa* genel olarak tüm çevre koşullarında ve minimum beslenme koşullarında bile üreyebilir. Bu nedenle önemli bir nozokomiyal patojen olarak kabul edilmiştir. Toprakta, sulak bölgelerde, suda, bitkilerde, hayvanlarda ve insanlarda bulunabilir.Yüksek sıcaklıklara dayanıklıdır,

distile suda bile yaşayabilir.Hastanede hastaların vücutlarının nemli bölgelerinde, katater girişlerinde, lavabo, duş gibi cansız yüzeylerde bulunabilir.Aynı zamanda hastanelerde kullanılan paspas,temizlik malzemeleri,mechanik ventilatörler, gıda ve gıda üretim cihazlarında da kolonize olabilir (37). Hastane kaynaklı *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon uygulaması, cerrahi uygulamalar, kemoterapi ile ilişkili olduğu kabul edilir (41).

Pseudomonas aeruginosa'nın sorumlu tutulduğu toplum kökenli enfeksiyonları da giderek artmaktadır. Özellikle banyo, küvetler, yüzme havuzlarında toplum kökenli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (42).Sağlıklı bireylerde; boğazda, nazal mukozada, ciltte %7 oranında *P. aeruginosa* taşıyıcılığı bulunmaktadır. Dışkıda taşıyıcılık oranı ise %24 civarındadır (31).

Hastane ortamında *P. aeruginosa* kaynaklarının ve prevalansının tespiti epidemiyolojik açıdan enfeksiyon kontrolünü sağlamak için mutlaka gereklidir. Hastane ortamında tespit edilen *P. aeruginosa*'nın tiplendirilmesi, bakteriyosin yapısı ve antibiyotik duyarlılığın analizi yapılmalıdır (43).

2.6.1.3.Virulans ve patojenite: *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının patogenezinde bakteri,konak faktörleri rol oynar. Bu faktörler hücreyle ilgili olanlar ve hücre dışına salgılanan faktörlerdir.Virulans faktörleri, üremenin ve hücre yoğunluğunun arttığı fazda artar. Bu faktörlerinin salınımı, düzenlenmesi düzenleyici sistem kullanılarak incelenir. Ayrıca bu salınımında hücreler arası iletişimin de görevi vardır (44). Mikroorganizma genellikle sağlıklı kişilerde hastalık oluşturmaz. İmmün sistemin bozulduğu durumlarda virulans faktörleri ile birlikte ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Çeşitli virulans faktörler ile birçok enfeksiyon hastalığına yol açabilir (45).

Pseudomonas aeruginosa'nın virulans faktörleri arasında kirpik, pilus, fimbria, aljinat gibi adezyondan sorumlu yapılar, elastaz, proteazlar, fosfolipaz, lökositin, hemolizin gibi enzim ve proteazlar, piyosiyenin, piyoverdin, piyorubin gibi pigmentler ve ekzo ve endotoksinler sayılabilir.

2.6.1.4.Patogenez, adezyon ve kolonizasyon:*Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar invaziv ve toksijenik patojen olmasıyla açıklanabilir.

Enfeksiyon, genellikle konak savunmasının eksikliğinde meydana gelir. İlk olarak konak savunmasının fiziksel ve anatomik bariyerlerini aşarak adezyonu ve kolonizasyonu gerçekleştirir. Daha sonra çoğalarak yeterli sayıya ulaşmayı hedefler. Yeterli sayıya ulaştığında ise lokal invazyon, yayılma ve sistemik hastalık tablosu oluşur (37).

Enfeksiyonların bulunduğu yere, mikroorganizmanın yapısına göre farklı virülans faktörler bulundurur: Ekzotoksinler (ekzotoksin A ve ekzoenzim S) ve endotoksinler (LPS), proteazlar (elastaz ve alkalın fosfataz), sitotoksin, hemolizinler, fosfolipazlar, ramnolipidler, piyosiyanın, piyorubin gibi pigmentler, porinler, pili, kamçı ve kapsül.

P. aeruginosa nadir de olsa toplum kökenli enfeksiyonlar oluşturabilir. Bunlar genelde hafif ve yüzeysel olma eğilimindedir. Örneğin; otitis eksterna, varis ülserleri ve folikülit. Daha şiddetli seyretme eğiliminde olan hastane enfeksiyonlarından da sorumludur. Genellikle pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonlarından sorumludur. Kistik fibrozis, yanık ve mekanik solunum cihazına bağlı olma durumu *P.aeruginosa* enfeksiyonlarına zemin oluşturma açısından önemli risk faktörlerindedir. Ayrıca endokardit (protez kapaklar), göz enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, ameliyat sonrası beyin cerrahisi enfeksiyonları ve kulak enfeksiyonları da sorumlu olduğu diğer enfeksiyon tipleridir (46).

2.6.2. *Acinetobacter baumannii*

2.6.2.1. Mikrobiyolojik özellikleri: Gram negatif, non-fermenter kokobasillerdir. Dış ortamda uzun süre canlı kalabilir ve kuruluğa dirençlidir (47). Kültür ortamında 35-37°C'de üreyebilir. Genellikle düzgün, nadiren mukoid, renksiz koloniler oluşturur. Zorunlu aerob, oksidaz negatif, katalaz pozitif, indol negatif ve hareketsizdirler. *Acinetobacter baumannii*'yi diğer nonfermantatif bakterilerden ayırmak için ilk oksidaz testine başvurulur (48).

Acinetobacter baumannii sağlık ile ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu bir bakteridir ve sık sık çoklu ilaç direnci geliştirir (49). YBÜ'den sıklıkla izole edilir ve önemli fırsatçı patojendir. *Acinetobacter baumannii* minör yumuşak doku

enfeksiyonları ve daha şiddetli enfeksiyonlar arasında değişen çok çeşitli enfeksiyonlara neden olan bir patojendir (3). *Acinetobacter* enfeksiyonları için yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatma, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve mekanik ventilasyon en önemli risk faktörleridir. Hastane enfeksiyon etkenleri arasında sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (47).

2.6.2.2.Epidemiyoloji: *Acinetobacter* türleri, toprak, su ve yiyeceklerde bulunur. Sağlıklı insanların, solunum sistemi, ağız boşluğunda normal flora elemanı olarak bulunabilirler (50). Kuruluğa dayanıklı, farklı pH ve farklı ısı derecelerinde yaşayabilme özellikleri nedeniyle ile cansız yüzeylerde uzun süre canlılıklarını sürdürebilirler (50).

Bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonları, ventilatör, yara enfeksiyonları gibi hastane kaynaklı enfeksiyonların etkeni olarak gittikçe artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (51). Hastanede yatan hastalarda, özellikle bir salgın esnasında, kolonizasyon oranlarında artış görülmektedir (51). Hastanede yatan hastalarda deri kolonizasyonunun yaklaşık %40 olduğu bilinmektedir (52).

Hastane havası, periton diyaliz banyoları, yatakların kenarları, banyo, musluklar, tansiyon aletleri, anjiyografi kateterleri, mekanik ventilasyon cihazlarında görülebilmektedir. Hastane çalışanları, bakteriyi taşıyan hastalar, kontamine olan cansız materyaller, bakterinin hastalar arasında yayılışı için uygun ortam oluşturmaktadır (53).

2.6.2.3.Virülans ve patogenezi: *Acinetobacter* türlerinin virülans potansiyelleri düşüktür. Bu nedenle konağın savunma mekanizması normal ise enfeksiyon riski düşüktür. Genellikle fırsatçı hastane enfeksiyonlarından sorumlu olurlar. Yaşam süreleri kapsül bulundurması, bakteriosin üretimi, kuru ortamda uzun süre yaşaması gibi özellikler nedeniyle artmaktadır (54,55).

Mikroorganizmanın bazı özellikleri virülansını arttırmaktadır. Bu özelliklere polisakkarit kapsül varlığı, hücre duvarının lipopolisakkarit içermesi, lipit A'nın toksik rolü, doku lipit hasarı oluşturabilen enzim üretimi, fimbria ve kapsül varlığında insan epitel hücrelerine adezyon özelliği, aerobaktin gibi sideroforlar ve demir tutucu dış membran reseptör proteinlerinin olması örnek gösterilir.

Acinetobacter baumannii solunum yolu, dolaşım, santral sinir sistemi,üriner sistem ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (56).

2.6.3.*Staphylococcus aureus*

2.6.3.1.Mikrobiyoloji: *Staphylococcus aureus* insan ve hayvanların mukozalarında kommensal olarak bulunabilir. Gram pozitif bir mikroorganizmadır. 0.5-1.5 µm çapında, yuvarlak şekillidir ve sporsuzdur. (57).Katı besiyerinden izole edildiklerinde mikroskopta üzüm salkımı şeklinde düzensiz olarak görülürler. Optimum üreme ısısı 30-37 °C'dir. Fakültatif anaerob olmalarına karşın aerob üremeyi tercih ederler. En iyi üredikleri pH aralığı ise 7-7.5 arasındadır (58,59). Kanlı agarda iyi çoğalırlar. Suşların çoğu yaklaşık 24 saatte sarı renkli, S tipi, yuvarlak, 1-3 mm çaplı, hafif kabarık koloniler oluşturur. Kanlı agar üzerinde genellikle β hemoliz oluşturur (60). Katalaz ve koagülaz testleri pozitifdir. Koagülaz enzimi plazmadaki protrombini aktive eder ve trombin ile fibrin oluşturur. Tüp ve lam olmak üzere iki çeşit koagülaz testi vardır (61,62). Tüp koagülaz testi *S. aureus*'un belirlenmesi için en güvenilir test olup %97 oranında doğru sonuç verir (63). Mikroorganizma karbonhidrat kaynağı olarak mannitolü kullanabilir ve sonunda asit oluşturur. (60)

Staphylococcus aureus fırsatçı bir insan patojenidir (64). Normal flora elemanıdır ancak piyojenik karakterli deri, solunum sistemi, üriner ve genital sistem enfeksiyonlarından sorumludur. Ancak besin zehirlenmelerinden en çok izole edilen patojen mikroorganizmadır (65).

Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), hafif dereceli deri enfeksiyonları, ciddi yara enfeksiyonları ve bakteriyemi gibi çeşitli hastalıkları içeren klinik tabloya neden olabilir. Dünyada en fazla görülen enfeksiyon etkenlerinden biridir ve sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyon etkenleri arasında önemli yere sahiptir. Antimikrobiyallere karşı direnç mekanizmaları geliştirmeleri nedeni ile son yıllarda önemini giderek arttırmaktadır (65).

2.6.3.2.Epidemiyoloji: *Staphylococcus aureus* birçok enfeksiyona neden olur. Ayrıca bazı antimikrobiklere direnç geliştirdiği için önemi gittikçe artan bir bakteridir(64). Birçok yerde kolonize olabilir. Yetişkinlerde *S. aureus*'un kolonize olduğu en önemli bölge ön nazofarinkstir (66). Stafilokok enfeksiyonun yayılması direkt temas ve/veya kontamine olmuş araç gereçlerle olur (68). Hastaların ve hastane çalışanlarının burun taşıyıcılığı hastane enfeksiyonlarında en önemli faktördür (68). Stafilokoklar, bazı dezenfektanlara ve yüksek ısıya duyarlı olmasına karşın, kuru yüzeylerde canlılıklarını uzun süre sürdürebilirler (67). Toplumda korunma, derinin temiz olması, temizlik koşullarına uyulması, gıda sektöründe ise hijyen kurallarına uyması ile sağlanır (69).

2.6.3.3.Virülans, patojenite ve klinik: Stafilokokların virülans faktörleri arasında katalaz, koagülaz, stafilokinaz, hiyalüronidaz, penisilinaz, lipaz, nükleaz gibi enzimler, hemolizinler, lökositin, enterotoksinler, epidermolitik toksin ve toksik şok sendromu toksini gibi toksinler ve peptidoglikan hücre duvarı, teikoik asit ve slime tabaka gibi yapısal elementler sayılabilir (67).Biyofilm oluşturma yetenekleri ile kolonizasyon ve sonrasında protez gibi malzemelerde kalıcılığını sağlayarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *S.aureus* izolatlarının %90'ı kapsüle sahiptir. Mikrobiyal yüzey bileşenleri olarak da bilinen yüzey adezinleri matriks molekülleri tanır.

S.aureus hem toplum kaynaklı hem de sağlık bakımı alan hastalarda ciddi klinik tabloların oluşmasına neden olabilir. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (impetigo, folikülit, hidradenit, mastit), yara enfeksiyonları (nekrotizan fasit), kemik ve eklem enfeksiyonları (septik artrit, osteomyelit), sistemik enfeksiyonlar (bakteriyemi, endokardit, menenjit), yabancı cisim ile ilişkili enfeksiyonlar (protez, intravenöz katater ve kalp pili enfeksiyonları), toksin kaynaklı enfeksiyonlar (haşlanmış cilt sendromu, gıda zehirlenmeleri ve toksik şok sendromu) *Staphylococcus aureus*'un sorumlu tutulabileceği enfeksiyonlardır. (46)

2.6.4.Candida albicans

2.6.4.1.Mikrobiyoloji: İnsanda normal flora elamanı olarak bulunabilen *C.albicans*, immün suprese kişilerde ciddi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir. *Candida* cinsine ait yaklaşık 200 tür olmasına karşın enfeksiyonların %75'inden *Candida albicans* sorumludur. *Candida albicans* bileşiminde karbonhidrat (%41), protein (%5), fosfor ve hekzoamin içeren bir ekstraselüler matriks sentezleyerek hücre dışında birikir. Bu matriks hidrofobik özelliktedir ve konak proteinlerine tutunabilir. İnsan patojeni *C.albicans* maya, pseudohif ve hif olmak üzere üç formda görülebilir (70). *Candida albicans* fırsatçı bir patojendir ve temasa geçtiği yüzeylere yapışma eğilimindedir ve deri, tırnak, mukoza gibi canlı dokulara yapışır. Çeşitli protez malzemeleri, biomateryaller, stentler ve pacemakerlar üzerine de yapışma eğilimi göstermektedirler (71,72).

Mantarların neden olduğu hastalıklar bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımında artış olması ve bazı hastalıkların ortaya çıkması ile önemli hale gelmiştir. İnsanlarda çeşitli enfeksiyona neden olan birçok yeni mantar keşfi de mantarların önemini arttırmaktadır (73,74).

2.6.4.2.Epidemiyoloji: *Candidalar* doğada yaygın bulunan maya formundaki mantarlarıdır. İnsan ve hayvanlarda gastrointestinal sistem, mukokutanöz membranlarda gözlenebilirler (75,76).

Sağlıklı bireylerde deride *Candida* türlerine çok fazla rastlanmamaktadır. *Candida*'nın gastrointestinal sistemindeki kolonizasyon, ağızdan kolona doğru artış göstermektedir. Ayrıca *Candida* vajen bölgesinde de yoğun bir şekilde kolonize olmaktadır (75).

2.6.4.3.Virülans ve patojenite: Sağlıklı bireylerde *Candidalar* ağız ve gastrointestinal kanalında yer alan normal flora üyeleridir (77). Bağışıklık sistemi yetmezliği olan hastada sistemik enfeksiyonlara neden olmaktadır ve yaşamı tehdit etmektedir. Virülans faktörleri mikroorganizmanın hastanın savunma mekanizmalarına karşı koyup çoğalabilmesini sağlar (78). *Candidaların* virülans faktörlerine; adezyon, proteinaz, fosfolipaz, slimefaktör, germ tüp, hif oluşumu, toksinler, fenotip değişimi, lipaz, hücre yüzey hidrofobitesisi, yüksek sıcaklık ve farklı pH'da üreyebilmesi örnek verilebilir.

2.7.Biyofilmler

Biyofilm; canlı,cansız bir yüzeye yapışır ve kendi ürettikleri ekzopolisakkarit matriks içine gömülüdür. Hareketsizdir. Birbirine, bir katı yüzeye ya da bir ara yüzeye geri dönüşümsüz olarak tutunan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (3). Mikroorganizmaların farklı ortamlarda oluşturdukları biyofilmler hayatta kalma şansını arttıran önemli stratejilerindendir. Çoklu tür biyofilmler mikroorganizmaların doğadaki en önemli yaşam tarzlarından birini temsil etmektedir. Genellikle kronik enfekte yaralarda ve protez, stent, kateter, implant gibi kalıcı medikal aletler üzerinde bulunup klinik uygulamalarda yaygın bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (47,49). .Biyofilmlerin neden olduğu enfeksiyonlar hastanede kalma süresini uzatmakta, tedavi masrafını arttırmakta ve yüksek ölüm oranına sahip ciddi hastalıklara yol açmaktadır (47).

Biyofilmler, canlı ya da cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri ekzopolisakkarit bir matriks (EPS) içerisinde yaşayan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur (79). Biyofilm oluşumu bakterilerin virülansını arttıran önemli faktörlerden biridir. Biyofilm oluşumu ile bakterilerin fiziksel ve kimyasal etkenlere direnci artmaktadır. Buna biyofilm içindeki hücelere dezenfektanın etkisinin engellenmesi, dezenfektan ile biyofilm arasındaki kimyasal etkileşim, mikrokoloninin kurulması, parçalayıcı enzimlerin ve nötralize eden kimyasalların üretilmesi ve hücreler ile biyofilm arasındaki genetik alışveriş örnek verilebilir (80).

Bir biyofilmin oluşması için mikroorganizma, glikokaliks ve yüzey mutlaka gerekmektedir. Bir biyofilmin yapısında su, mikroorganizma, protein, polisakkarid, DNA ve iyonlar bulunmaktadır. Biyofilm oluşumu 4 basamakta gerçekleşmektedir:

1. Mikroorganizmanın yüzeye tutunması: Bakteri hücresinin yüzeye ilk tutunmasında bakteri hücresiyle yüzey arasında uzak etkileşimler oluşmaktadır (81). Bu tutunma geri dönüşür özellikte gerçekleşir.

2. Geri dönüşümsüz tutunma: Geri dönüşümsüz tutunma EPS varlığında bakterinin kalıcı bağ yapması ile gerçekleşir (82). Hücreler yüzeye tutunur. Bakteri hücre zarındaki proteinlerin uyarımı sonucunda EPS yapıda materyal oluşturur ve hücreler birbirine, yüzeye tutunabilir. Dönüşümsüz tutunmayı yüzeye kısa mesafeli etkileşimler sağlamaktadır. Bakteri hücreleri EPS oluşturur ve yüzeylere dönüşümsüz olarak bağlanırlar (83).

Bakteri biyofilm oluşumunu hücreler arası iletişim sinyalleri aracılığıyla kontrol etmektedir. Bu sinyal sistemine “**quorum sensing**” denir. “Quorum sensing” sisteminin bakteri için birçok avantaj vardır. Bu sistem ile bakteri davranışlarını düzenleyerek, besin kaynaklarına adapte olur ve aynı besin için yarışan diğer bakteriler ile savaşılabılır. Ayrıca, enfeksiyon sırasında virülans faktörlerinin düzenlenmesiyle konakta immün yanıtı kaçılabılır.

3. Kolonizasyon: Mikrokoloni gelişimi bakteri hücrelerinin bölünüp çoğalarak yüzeyde birikmesi, mikroorganizmaların gelişmesi ve EPS üretimiyle gerçekleşir. Besin maddelerinin etkisiyle olgun biyofilm hücreleri oluşur (84).

4. Kopma: Son aşama biyofilm hücrelerinin kopup ayrılmasıdır. Hücreler bu aşamada planktonik fazlarına geri dönerler (85).

Biyofilmin oluşumunu etkileyen faktörler; şekil, yumuşaklık, yüzeydeki girinti ve çıkıntılar şeklinde sınıflandırılan yüzeye bağlı faktörler, besin maddelerinin varlığı, su, pH, sıcaklık, antibiyotiklerin varlığı şeklinde sınıflandırılan ortama bağlı faktörler, hücre duvarının yapısı, fimbria ve flagella varlığı, ekstraselüler polimerik madde şeklinde sınıflandırılan mikroorganizmaya bağlı faktörler olarak sınıflandırılır. Tüm bu faktörlere bağlı olarak biyofilm oluşumu, birkaç saat ile birkaç hafta kadar zaman alabilir.

2.7.1.Biyofilm saptama yöntemleri

Biyofilmlerin de rol oynadığı enfeksiyonlar günümüzde önemli bir sorundur. Biyofilm oluşumunun belirlenmesinde invitro ve invivo yöntemlerden faydalanılmaktadır. Biyofilm saptama yöntemleri, biyofilmin engellenebilmesi, biyofilmin neden olduğu enfeksiyonlar için tedavi yöntemlerin geliştirilebilmesi ve biyofilm direnç mekanizmalarının çözümlenmesi için önemli bir yere sahiptir (86).

Biyofilm saptama yöntemleri;

- a) Kongo kırmızılı agar yöntemi,
- b) Modifiye Christensen yöntemi (Modifiye tüp aderans yöntemi),
- c) Mikropleyt kullanılan yöntemler,
- d) Kuru ağırlığın belirlenmesi,
- e) Metabolik aktivitesinin saptanması,
- f) Floresan mikroskopisi,
- g) Konfokal lazer tarama mikroskopisi,
- h) Elektron mikroskopik yöntemler,
- i) Genotipik yöntemler şeklinde sıralanabilir (87).

En sık kullanılan yöntemler ise kongo kırmızılı agar yöntemi, modifiye Christensen yöntemi ve spektrofotometrik mikropleyt yöntemlerdir. Kongo kırmızılı agar yönteminde biyofilm oluşturup oluşturumama özelliği belirlenecek bakterinin, belirli miktarda sukroz, kongo kırmızısı, beyin kalp infüzyon buyyonu ve agar içeren besiyerine ekimleri yapılır ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda, değerlendirme kolonide meydana gelen renk değişimi değerlendirilir. Siyah, koyu kırmızı koloni oluşturan suşlarda biyofilm üretimi vardır şeklinde yorum yapılırken, pembe-kırmızı kolonilerde ise biyofilm oluşumu yoktur şeklinde yorum yapılır (86).

Modifiye Christensen yönteminde glikoz içeren TSB besiyeri bulunan tüplere bakterinin ekimi yapılır ve 37 °C de 24-48 saat inkübe edilir. Süre sonunda tüpler

boşaltılır ve fosfatla tamponlanmış salin (PBS) ile yıkanır. Her tüpe eşit hacim ve miktarda olacak şekilde, safranin, trypan blue ya da kristal viyole koyulur. Bir süre bekletilir ve boya dökülür. Boş tüpler kurutma kağıdı üzerinde ters çevrilerek kurutmaya bırakılır. Tüplerin iç kısımlarında renkli tabaka varlığı pozitif olarak değerlendirilir. Biyofilm derecelendirmesi de tüplerin iç kısmındaki renk koyuluğu ve kalınlığına göre yapılmaktadır. Renk değişimi olmaması ise biyofilm varlığı açısından negatif olarak değerlendirilmektedir (86).

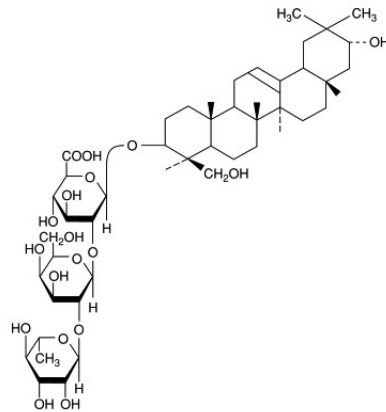
Spektrofotometrik mikroyet yönteminde, genellikle 96 kuyucuktan oluşan mikroyetler kullanılmaktadır. Belirli hacim ve miktarda uygun besiyeri içeren mikroyet kuyucuklarına bakteri süspansiyonu ekilir ve uygun koşullar sağlanarak inkübasyona bırakılır. Süre sonunda mikroyetler ters çevrilir ve kuyucukların içeriği boşaltılır. Metanol ya da sodyum asetat gibi bir madde ile biyofilm fikse edilir. Boşaltılan kuyucuklar PBS gibi bir yıkama solüsyonuyla yavaş yavaş yıkanır ve her kuyucuk için eşit miktarda boyar madde eklenir. Boyamak için safranin, trypan blue veya kristal viyole kullanılır. Kuyucuklara boyar madde eklendikten sonra boyanın biyofilme geçmesi için belirli bir süre beklenir, kuyucuklar boşaltılır ve yeniden yıkama yapılır. Bu işlem esnasında boyar madde ile biyofilm içerisindeki bakteri hücreleri boyanır. Biyofilm yapısına katılmayan diğer hücre ve maddeler yıkama esnasında uzaklaştırılmaktadır. Yıkama sırasında yüzeye tutunan bakteri hücreleri ve biyofilme zarar vermemek için yıkama işleminin dikkatli ve yavaşça yapılması gerekmektedir. Yıkama sonrasında mikroyetler 24°C'de 30 dakika kurumaya bırakılır. Kuruma sonrasında mikroyetler etanol, aseton, asetik asit gibi ajanlar ile muamele edilir. Spektrofotometrik ölçüm yapan mikroyet okuyucu bir cihazda belirlenen dalga boyunda ölçüm yapılır ve her bir kuyucuğun optik dansitesi belirlenir. Bu değerle kontrol kuyucuklarının ortalama optik dansite değerleri karşılaştırılarak biyofilm varlığı ve biyofilmin derecesi belirlenir (88).

2.8.Nötralizan Maddeler

Dezenfeksiyon işleminden sonra dezenfektanların etkinliğini belirlerken besiyerine örnekle beraber taşınmış olan dezenfektanın etkisinin nötralize edilmesi gerekmektedir. Nötralizasyon işleminde, dezenfektana uygun seçilen ve dezenfektan maddeyi nötralize edebilen maddeler kullanılmaktadır (89). Çalışmalarda yaygın olarak kullanılan nötralizanlar, saponin, tween 80, L-histidin ve L-sistein ve gibi maddelerin belli konsantrasyonlarda hazırlanarak kullanılır.

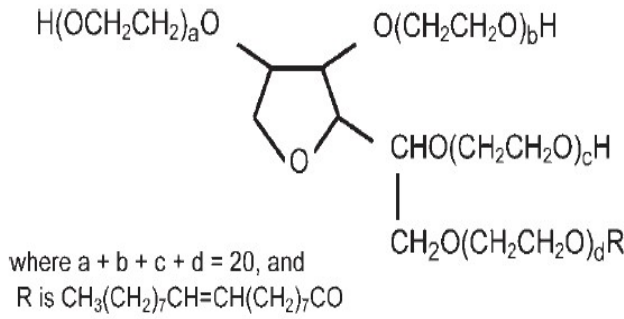
Saponinler, çeşitli bitkilerde ve deniz hayvanlarının bazılarında doğal olarak bulunan glikozidlerdir(90). Saponinler içeceklerde köpük üretimi, kozmetik, ilaç sanayii, fotoğrafçılık gibi alanlarda kullanılmaktadır (91).Saponinlerin, antikanserojen,antioksidan, antimikrobiyal etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca immün sistem için yararlı özellikleri de bulunmaktadır (90).

Saponinler, steroid veya triterpenoid yapıda lipofilik bir çekirdeğe ve bir ya da daha fazla sayıda karbonhidrat zincirine sahip olan glikozitlerdir (Şekil 2.1).Sulu solüsyonlarında köpürme özellikleri nedeni ile saponin olarak isimlendirilmektedir(92).Suda ve yağda çözünebilirler(91).



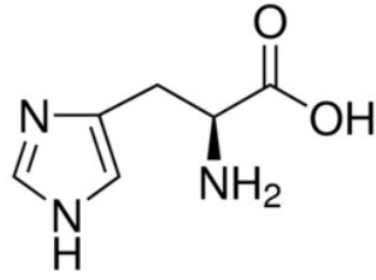
Şekil 2.1 Saponinin yapısı (93)

Polysorbate 80 olarak da bilinen Tween 80 gıdalarda emülgatör olarak kullanılmaktadır. Sabun ve kozmetik sanayisinde bir yüzey aktif madde olarak ya da çözüldürücü olarak (ağız gargarası gibi) kullanılmaktadır. Yüzey adsorbsiyonunun önlenmesi ve protein agregasyonuna karşı stabilizör olarak görev yapan biyoterapötik ürünlerin formülasyonunda kullanılmaktadır. Tween 80, parenteral uygulamada ilaçların sulu formülasyonlarını stabilize etmek için yardımcı bir madde olarak kullanılmaktadır. Tatları acıdır ve kötü bir kokuya sahiptirler (94). (Şekil 2.2).



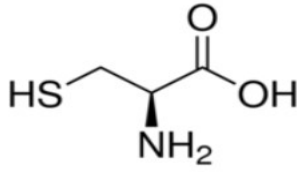
Şekil 2.2 Tween 80'in yapısı (95)

Histidinler yarı esansiyel aminoasitler içerisinde yer almaktadır. Bazik yan zincirli aminoasitler grubunda yer almaktadır. Pozitif yük taşırlar. Histidin fizyolojik pHda en güçlü tampon özelliğine sahiptir. Bunun nedeni nötral pHa (pH:7) yakın olmasıdır. Aminoasitler D ve L olmak üzere iki forma karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.3). Doğal olanları L-serilerdir ve canlı organizmalar tarafından L-amino asitler kullanılmaktadır. L-histidin renksizdir ve kristal şeklinde gözlenmektedir. Kokusuzdur ve tatları hafif acıdır (96).



Şekil 2.3 L-Histidin'in yapısı (97)

Sistein 20 amino asitten bir tanesidir ve yan zincirinde kükürt grubu içerir. Diğer birçok amino asitte olduğu gibi hem L- hem de D- izomeri vardır. Doğada görülen izomeri L- sisteindir(Şekil 2.4).Sistein, gıda,kozmetik ve ilaç gibi sektörlerde kullanılmaktadır (96).



Şekil 2.4 L-sistein'in yapısı (98)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında yapılmıştır.Çalışmada kullanılan suşlar 2012-2014 yılları arasında laboratuvarımızda yoğun bakım hastalarının çeşitli örneklerinden izole edilen ve çoklu ilaç direncine sahip olduğu saptanan çeşitli mikroorganizmalar dahil edilmiştir.Suşlar Phoenix system (BD, Sparks, MD, USA) ile tanımlandıktan ve antibiyotik direnç profili belirlendikten sonra çalışma yapılıncaya kadar %40 gliserol içeren Triptik soy broth (TSB)'de -80 °C'de saklanmıştır.

3.1.Mikroorganizmalar:

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak yoğun bakım ünitelerinden izole edilen çoklu ilaç direncine sahip olduğu belirlenen *Pseudomonas aeruginosa* (n=11), *Acinetobacter baumannii* (n=11), *Staphylococcus aureus* (n=11) ve *Candida albicans* (n=11) suşları kullanılmıştır. Triptik soy broth (TSB)'de -80 °C'de saklanan suşlar oda sıcaklığına getirildikten sonra TSB (Oxoid, İngiltere) içinde çoğaltılmış ve katı besiyerine pasajlanmıştır.Kültür plakları 37°C'de 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. Çalışmamızda pozitif kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşu, negatif kontrol olarak biyofilm oluşturmadığı bilinen *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Escherichia coli* 25922 ATCC suşları kullanılmıştır.

3.2. Besiyerleri

3.2.1.Trypticase soya buyyonu (TSB)

Pek çok aerob ve anaerob bakterilerin üretilmesi için kullanılan bir besiyeridir.

Trypticase soya buyyonu:

Pancreatic digest of caseing USP	17 g
Pancreatic digest of soybean meal	3 g

NaCl	5 g
K ₂ HPO ₄	2.5 g
D-Glucose	2.5 g
Saf su	1000 ml

pH: 7.3 olmalıdır.

Maddeler karıştırılır. Kaynayan su banyosunda ısıtılarak eritilir. Tüplere dağıtılıp 121 derecede 15 dakika sterillenir (99).

3.2.2.Fosfat tamponlu salin solüsyonu (PBS)

A eriyiği:

NaCl	8 g
KCl	0.2 g
Na ₂ HPO ₄	1.15 g
KH ₂ PO ₄	0.20 g
%0.4'lük fenol kırmızısından	5 ml

800 ml'e saf su ile tamamlanıp otoklavda 121 derecede 15 dakika sterillenir.

B eriyiği:

MgCl ₂	0.1 g
Deiyonize su	100 ml

Eritilir. Otoklavda 121 derecede 15 dakika sterillenir.

C eriyiği:

CaCl ₂	0.1 g
Deiyonize su	100 ml

Eritilir.Otoklavda 121 derecede 15 dakika sterillenir.

Kullanma eriyiği:

8 kısım A+1 kısım B+1 kısım C eriyikleri karıştırılır.

pH:7.3 olmalıdır.

Besiyerinin pH 'ı 6 N HCl ve 6 N NaOH olacak şekilde 7.3'e ayarlanır.
Otoklavda 121 derecede 15 dakika sterillenir (99).

3.2.3.Kanlı jeloz (Agar)

Genel kullanım besiyeri olarak ve daha çok hemolitik streptokokların ayırt edilmesinde kullanılan besleyici bir besiyeridir.

Tripticase ve Peptone	15 g
Soytone (Soya enzimatik hidrolizati)	5 g
NaCl	5 g
Agar	15 g
Saf su	1000 ml

Isıtılarak eritilir. pH: 7.3'e ayarlanır.50 dereceye soğutulur.

Defibrine koyun kanından 70 ml eklenir. Karıştırılıp plak ve gerekli ise yatık olarak katılaştırılmak üzere tıplere dağıtılır (99).

3.2.4.Kristal viyole (%0.1)

Kristal moru ya da gentian moru eriyiği:

Kristal viyole ya da Gentian viyole	1 g
Asit fenik kristal	2 g
%96'lık etil alkol	10 ml
Saf su	100 ml

Bir cam havanda boya ezilirken yavaş yavaş alkol ve asit fenik kristalleri de atılarak karıştırılarak eritilirler. Aynı şekilde karıştırılırken suyun 2/3'ü eklenir. Eriyik dereceli bir mezüre konur. Artan su ile havan çalkalanarak mezüre aktarılır. Bu şekilde hacim 100 ml'e tamamlanır. Eriyik 24 saat oda derecesinde bekletildikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek renkli damlalıklı kullanma şişesine aktarılır.

Elde edilen boyanın konsantrasyonu %0.1 olacak şekilde tekrar sulandırılır(99).

3.3.Hücre Süspansiyonu Hazırlanması, Biyofilm Oluşumu ve Ölçümü Deneyleri:

Biyofilm oluşturulması için model olarak kullanılacak olan 0,1 mm x 10 mm boyutlarındaki paslanmaz çelik çubuklar mekanik temizliği yapıldıktan sonra 121 °C'de 15 dakika tutularak steril edildi. Plastik yüzey modeli olarak da steril olarak temin edilmiş polistren mikropleytlar kullanıldı. Kültür plaklarında üreyen mikroorganizmaların 48 saatlik kolonilerinden 0.5 McFarland standardına göre süspansiyonları hazırlandı. Steril cam tüp içerisine alınan steril paslanmaz çelik çubukların üzerine bakteri sayısı belirlenmiş olan süspansiyondan 3 mL eklendi. 4 saat 37 °C'de sürekli çalkalanarak inkübe edildikten sonra üst sıvı alınarak fizyolojik tuzlu su (FTS) ile yıkandı. Ardından 3 mL TSB ilave edilerek inkübasyona 24 ve 48 saate tamamlanacak şekilde devam edildi. İnkübasyonun ardından üst sıvı alındı ve paslanmaz çelik çubuklar FTS ile yıkandı. Aynı şekilde 0.5 McFarland ayarı yapılmış bakteri süspansiyonlarından 200 µL'lik volümler steril mikropleyt kuyucuklarına dağıtıldıktan sonra 4 saat 37 °C'de sürekli çalkalanarak inkübe edildi ve üst sıvı alınarak FTS ile kuyucuklar yıkandı. Ardından her kuyucuğa 200 µL TSB ilave edilerek inkübasyona 24 ve 48 saate tamamlanacak şekilde devam edildi. İnkübasyonun ardından üst sıvı alındı ve FTS ile yıkama aşamasına geçildi. Böylece temiz koşullardaki bakteri biyofilmi elde edilmiş oldu (47).

Deneylere başlamadan önce çalışmaya dahil edilecek olan suşların biyofilm oluşturup oluşturmadıkları mikropleyt modeli üzerinde araştırılarak spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Biyofilm oluşum aşaması yukarıda

tariflendiği şekilde yapıldı. Yıkama işlemi sonrasında oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kuruma sonrası kuyucuklar kristal viyole ile boyandı. Kuyucukların kristal viyoleyi tutması için 15 dk oda sıcaklığında bekletildi. Süre sonunda boya distile su kullanılarak uzaklaştırıldı. Kuruma sonrasında kuyucuklara etanol eklenerek boyanın çözülmesi sağlandı. Kuyucukların optik dansitesi ELISA okuyucu ile (Thermo Scientific, MultiskanFC Microplate Photometer, FINLAND) 492 nm dalga boyunda belirlendi. Spektrofotometrik ölçümler sırasında biyofilm oluşturmadığı bilinen standart suşlar kullanıldı. Negatif kontroller ile karşılaştırılarak biyofilm varlığı saptandı (86,100).

3.4. Dezenfektanlar: OPAnın %0.55'lik, klorun 500 ppm ve 5000 ppm'lik, iyotun %10'luk, etil alkolün % 60 ve %70'lik ve sitrik asitin %10 ve %30'luk farklı konsantrasyonları hazırlandı. Bu dezenfektanların 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saatlik sürelerde daha önceden oluşturulmuş olan biyofilm tabakasına etkisi araştırıldı.

3.5. Nötralizan Solüsyonlarının Hazırlanması: Deneylerde dezenfektan etkisini sıfıra indirmek için nötralizan madde kullanıldı. İçeriğinde saponin (Sigma, Almanya) %3, L-histidin (Sigma, Almanya) %0.1, L-sistein (Sigma, Almanya) %0.1, tween 80 (Sigma, Almanya) %3 konsantrasyonda olacak şekilde Triptin Soya Buyyon (TSB) (Oxoid, İngiltere) ile hazırlandı (101).

3.6. Biyofilmdeki Mikroorganizmaya Karşı Mikrobisidal Değerinin Saptanması: Bu amaçla üzerinde biyofilm oluşumu sağlanan paslanmaz çelik çubukların üzerine deneyde kullanılacak olan dezenfektanların azalan konsantrasyonlarındaki çözeltileri 3 mL olarak eklendi. Çubuklar 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.

Temas sürelerinin sonunda üst sıvısı alınan tüplere önceden hazırlanmış olan nötralizan solüsyon, son volümü 1:10 konsantrasyonda olacak şekilde, ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Paslanmaz çelik çubuklar 10 dakika boyunca vorteksenerek biyofilmin çubuklardan ayrılması sağlandı.

Bakteri biyofilminin bulunduğu mikropleytlerin kuyucuklarına da dezenfektanların azalan konsantrasyonlarındaki çözeltileri 250'er µL olacak şekilde

eklendi. Mikropleytlar 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. Temas sürelerinin sonunda üst sıvısı alınan kuyucuklara önceden hazırlanmış olan nötralizan solüsyon, son volümü 1:10 konsantrasyonda olacak şekilde, ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Ardından mikropleytilin duvarında oluşan biyofilm tabakası steril bir fırça yardımıyla kazınarak ve sonikasyon işlemine tabi tutuldu.

Çubukların ve mikropleytilerin içindeki süspansiyonlardan 100 µL alınan örnekler Triptik Soya Agar (Oxoid, İngiltere) yüzeyine ekildi. Kültür için 37 °C’de 24 saatlik inkübasyona bırakılarak oluşan koloniler sayıldı. Belirlenen konsantrasyon ve temas süresinde üreme olmaması, dezenfektanın etkin olduğu şeklinde yorumlandı (101)

Deneyler ikişer kez tekrarlandı. Kararsız kalındığı durumlarda bir kez daha tekrar edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada kullanılan mikroorganizmaların tümü hem paslanmaz çelik çubuklar üzerinde oluşturulan biyofilm ile yapılan deneylerde hem de mikropleyt üzerinde oluşturulan biyofilm ile yapılan deneylerde dezenfektanlardan OPA, klor ve etil alkol'ün çalışılan konsantrasyonlarına 3, 5, 10, 15, 30, 60 dk ve 24 saatlik temas süresinde etkin olduğu saptanırken, iyot oluşturulan biyofilm üzerine 3 ve 5 dakikalık temas süresinde etkisiz bulunmuş ancak 10, 15, 30, 60 dk ve 24 saatlik maruziyette etkili olduğu saptanmıştır. Sitrik asitin %10 ve %30'luk konsantrasyonları çalışmaya dahil edilen suşların ve pozitif kontrol olarak kullanılan *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 suşunun belirtilen temas sürelerinin tümünde etkisiz olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte biyofilm oluşturmadığı bilinen ve negatif kontrol olan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Escherichia coli* 25922 ATCC suşları sitrik asitin %10'luk ve %30'luk konsantrasyonlarının sadece 24 saatlik maruziyette etkili olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Tablo 4.1 Antiseptik ve dezenfektanların paslanmaz çelik çubuklar üzerindeki biyofilm üzerine etkisi.

Dezenfektan	Mikroorganizma	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>C.albicans</i>	<i>E.feacalis</i> * ATCC 29212	<i>S.aureus</i> ** ATCC 25923	<i>E.coli</i> ** ATCC 25922
	Süre							
OPA (%0.55)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
Klor (500 ppm)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
Klor (5000 ppm)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
İyot (%10)	3 dk	+	+	+	+	+	-	-
	5 dk	+	+	+	+	+	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
Etil Alkol (%60)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
Etil Alkol (%70)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
Sitrik Asit (%10)	3 dk	+	+	+	+	+	+	+
	5 dk	+	+	+	+	+	+	+
	10 dk	+	+	+	+	+	+	+
	15 dk	+	+	+	+	+	+	+
	30 dk	+	+	+	+	+	+	+
	60 dk	+	+	+	+	+	+	+
	24 sa	+	+	+	+	+	-	-
Sitrik Asit (%30)	3 dk	+	+	+	+	+	+	+
	5 dk	+	+	+	+	+	+	+
	10 dk	+	+	+	+	+	+	+
	15 dk	+	+	+	+	+	+	+
	30 dk	+	+	+	+	+	+	+
	60 dk	+	+	+	+	+	+	+
	24 sa	+	+	+	+	+	-	-

*: Pozitif kontrol, **: Negatif kontrol, (+): Üreme var, (-): Üreme yok

Tablo 4.2 Antiseptik ve dezenfektanların mikropleyt üzerindeki biyofilm üzerine etkisi.

Dezenfektan	Mikroorganizma	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S.aureus</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>C.albicans</i>	<i>E.feacalis</i> * ATCC 29212	<i>S.aureus</i> ** ATCC 25923	<i>E.coli</i> ** ATCC 25922
	Süre							
OPA (%0.55)	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
Klor (500 ppm)	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
Klor (5000 ppm)	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
İyot (%10)	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
	3 dk	+	+	+	+	+	-	-
	5 dk	+	+	+	+	+	-	-
	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
Etil Alkol (%60)	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
	5 dk	-	-	-	-	-	-	-
Etil Alkol (%70)	10 dk	-	-	-	-	-	-	-
	15 dk	-	-	-	-	-	-	-
	30 dk	-	-	-	-	-	-	-
	60 dk	-	-	-	-	-	-	-
	24 sa	-	-	-	-	-	-	-
	3 dk	-	-	-	-	-	-	-
Sitrik Asit (%10)	5 dk	+	+	+	+	+	+	+
	10 dk	+	+	+	+	+	+	+
	15 dk	+	+	+	+	+	+	+
	30 dk	+	+	+	+	+	+	+
	60 dk	+	+	+	+	+	+	+
	24 sa	+	+	+	+	+	-	-
Sitrik Asit (%30)	3 dk	+	+	+	+	+	+	+
	5 dk	+	+	+	+	+	+	+
	10 dk	+	+	+	+	+	+	+
	15 dk	+	+	+	+	+	+	+
	30 dk	+	+	+	+	+	+	+
	60 dk	+	+	+	+	+	+	+
24 sa	+	+	+	+	+	-	-	

*: Pozitif kontrol, **: Negatif kontrol, (+): Üreme var, (-): Üreme yok



5. TARTIŞMA

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Gerek hastanede yatış sürelerinin uzaması gerekse tedavi giderlerinin artması maddi ve manevi kayıpları beraberinde getirmektedir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların tedavileri diğer enfeksiyon kaynaklı hastalıklara göre daha güç olmaktadır (102). Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonlarının görülme sıklığı dünya verilerine göre %3-%17 şeklindedir. Yoğun bakım üniteleri, yanık ünitelerinde bu enfeksiyonların görülme oranı daha yüksektir (%20-40). Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonların neden olduğu ölümler, gelişmiş ülkelerde ilk on ölüm nedeni içinde yer almaktadır (103).

Sağlık bakımı ile ilgili enfeksiyonların etkeni mikroorganizmaların birçoğunun dezenfektanlara maruz kalmalarına karşın canlılıklarını koruyabilen mikroorganizmalar olması, her sağlık kurumunda kullanılan dezenfektanların etki spektrumlarının belirlenmesinin önemini göstermektedir (104). Dezenfektanların etkisinin belirlenmesi, dezenfektanın test edilen konsantrasyonun üzerine eklenmesi, bir süre maruziyeti ve son olarak mikroorganizmanın canlı kalıp kalmadığının incelenmesine dayanmaktadır (102).

Çalışmamızda sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonu etkeni olarak yoğun bakım ünitelerinden izole ettiğimiz ve biyofilm oluşturduğunu belirlediğimiz 11'er adet *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* suşu kullandık.

Bakterilerin oluşturduğu biyofilm tabakası üzerine OPAnın %0.55'lik, klorun 500 ppm ve 5000 ppm'lik, iyotun %10'luk, etil alkolün % 60 ve %70'lik ve sitrik asitin %10 ve %30 luk farklı konsantrasyonları 3,5,10,15,30,60 dakika ve 24 saatlik süreyle temas ettirerek etkinliklerini değerlendirdik.

İrikli ve Tatman-Otkun, çalışmalarında *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *S.aureus* ATCC 6538 standart bakteri suşları ve sağlık bakımı ile ilişki enfeksiyon etkeni *P.aeruginosa*, *E.coli*, MRSA izolatları üzerinde etil alkolün %50'lik konsantrasyonda 5 dk ve %70'lik konsantrasyonda 2 dk maruziyet süresinde

tüm suşlar üzerine etkili olduğu, %95'lik konsantrasyonu ile yaptıkları deneylerde ise 1 dk'lık maruziyet süresinin etkin olduğunu bulmuşlardır (101). Erbay ve ark. sağlık bakımı ile ilişki enfeksiyon etkeni olan MRSA, *Acinetobacter* ve *P.aeruginosa* suşları üzerinde etil alkolün etkisini araştırmışlar ve %70'lik konsantrasyondaki alkolün *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* suşlarına karşı 5. ve 20. dk'larda etkili olduğunu bulurken MRSA suşlarında sadece 20 dk'lık maruziyet süresinde etkili olduğunu ve 1 ve 5 dk'lık sürede etkili olmadığını saptamışlardır(105). Bir başka çalışmada, araştırmacılar %70'lik etil alkolün *P. aeruginosa*, *S.aureus* ve *Candida albicans*'ın standart suşları üzerindeki 5 ve 30 dakikalık temas sürelerindeki etkisini araştırmış ve bu sürelerde etil alkolün etkili olduğunu belirlemişlerdir (106). Cardoso ve ark. ise *A.baumannii* için en etkili el temizleme ajanlarından birisinin %70 konsantrasyonundaki etil alkol olduğunu bulmuşlardır (107). Çeşitli *Candida* suşları üzerine %70'lik etanolün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada %70'lik etanolün *Candida albicans* ve *Candida glabrata* üzerinde etkili olduğu ancak *Candida kefyr* üzerine 1, 3 ve 5. dakikalarda etkisiz olduğu bulunmuştur (108). Kaçmaz ve ark.'nın %70'lik etil alkolün çeşitli mikroorganizmalar üzerine temiz ve kirli yüzeylerde etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada etil alkolün *C.albicans* üzerine etkin olduğu bulunmuştur (109).Çalışmamızda %60 ve %70 konsantrasyonlarındaki etil alkolün çalışmaya dahil etmiş olduğumuz tüm suşlar üzerine 3, 5, 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saat sürelerde etkili olduğu saptanmış ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada dahil edilen gram pozitif ve negatif suşların tümüne sodyum hipoklorit 1/10 sulandırımında 2 dk'da, 1/100 sulandırımında 10 dk'da etkili olarak bulunmuş, bununla birlikte hiçbir bakteri suşuna 1/1000 sulandırımında ilk 30 dk'da etkili olmadığı saptanmıştır(101). Bir diğer çalışmada sodyum hipoklorit (%5)'in direkt ve 1/10 oranında sulandırılmış şeklinin 1.dakikadan itibaren etkili olduğunu saptanmış, 1/100 sulandırımın ancak 5 dakikadan sonra etki gösterdiği tespit edilmiştir (24).Erbay ve ark. MRSA, *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* bakteri türlerinden 10'ar suş ile dezenfektanlardan; sodyum hipokloritin 0.5 ve 0.25 oranında sulandırılmaları ile 1, 5, 20. dakikalarda çalışma yapmışlardır ve bu çalışmalar sonucunda sodyum hipokloritin en etkin dezenfektan olduğunu belirtmişlerdir (105). Külah ve ark. *Acinetobacter baumannii*, suşuna sodyum

hipoklorit (%5)'in 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 oranında sulandırımını 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda test etmişlerdir ve tüm konsantrasyonlarda ve tüm sürelerde etkili olduğunu bulmuşlardır (112). Kaçmaz ve ark. yaptıkları çalışmada klorun *C.albicans*'a kirli yüzeylerde etkili olmadığını fakat temiz yüzeylerde etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (109). Waltimo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 30 s sürede %5 ve %0,5'lik klor solüsyonunun, Özan ve ark. ise %2,5'lik klor solüsyonunun *C. albicans*' a etkili olduğunu belirtmişlerdir (113,114). Hızlı etkili, geniş spektrumlu, ucuz ve yaygın kullanılan bir dezenfektan olan klorun çalışmamızda kullandığımız 500 ve 5000 ppm'lik konsantrasyonları çalıştığımız tüm mikroorganizmalar üzerine tüm maruziyet sürelerinde etkili bulunmuştur (115).

Kaleli ve ark.'larının 2000 yılında MRSA, MSSA, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerine povidon iyotun stok, 1/10, 1/100 ve 1/1000 dilüsyonlarda ve 2,5 dk, 5 dk, 7,5 dk ve 10 dk'lık temas sürelerindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında stok ve 1/10 luk konsantrasyonun tüm sürelerde tüm suşlara etkin olduğunu bulmuşlar ancak deneyde kullandıkları *S. aureus* standart suşunun 7,5 ve 10 dk'lık temas süresi haricinde 1/100 ve 1/1000'lik konsantrasyonlarının tüm sürelerde tüm suşlarda etkisiz olduğunu saptamışlardır (116). Bir başka çalışmada benzer şekilde %10'luk povidon iyotun çalışılan tüm suşlara etkili olduğu ancak 1/1000 sulandırımında tüm suşlar için etkisiz olduğu bulunmuştur (101). Avcı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada %10'luk povidon iyot'un hem standart suşlar üzerine hem de denedikleri dirençli izolatların tümüne 1 dakikalık karşılaşma sonrasında etkili olduğunu tespit etmişlerdir (24). Cordosso ve ark %10 povidon iyot ile yaptıkları çalışmada *A.baumannii* üzerine yeterli etkinlik gösterdiğini ve *A.baumannii* için en etkili el temizleme ajanlarından biri olduğunu belirtmişlerdir (107). Ülkemizde yapılan *C.albicans* üzerine iyotun etkinliğinin araştırıldığı iki çalışmada %10'luk iyotun çalışılan suşların hepsine tüm sürelerde etkin olduğu bulunmuştur (108,109).

Mimos ve ark. yaptıkları çalışmada alkollü (%0,5) klorheksidin solüsyonu ve povidon iyot (%10) solüsyonunun kan kültürlerinin kontaminasyonunu önlemek amacı ile cilt antiseptisinde kullanımını araştırmışlar ve alkollü (%0,5) klorheksidin solüsyonunun povidon iyot'a göre daha etkili olduğunu saptamışlardır (110).

Stafilokokların oluşturduğu biyofilm üzerine alkol, iyot ve hidrojen peroksitin etkinliği ile ilgili bir çalışmada da araştırmacılar çalıştıkları konsantrasyonlarındaki alkol ve hidrojen peroksitin hızla *S. epidermidis* biyofilmlerini yok ederken povidon iyotun daha az etkili olduğunu saptamışlar ve biyofilmlerle mücadelede alkol ve hidrojen peroksit'in kullanılabileceğini vurgulamışlardır (111). Çalışmamızda %10'luk iyotun 3 ve 5 dakikalık sürelerde çalışmaya dahil ettiğimiz bakteriler ve *C.albicans* biyofilmleri üzerinde etkili olmadığı, ancak 10, 15, 30, 60 dakika ve 24 saatlik temas sürelerinde etki gösterdiği saptanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu olup biyofilm varlığında iyotun etkinliği azalmaktadır denilebilir.

Avcı ve ark. yaptıkları çalışmada %2'lik glutaraldehitin 1/1, 1/2 ve 1/4 sulandırmalarda *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *S. aureus* ATCC 6538 standart suşlarına ve *A. baumannii* ve MRSA suşlarına etkili bulmuşlar, *P. aeruginosa* için 1dk'lık temas süresinin yetersiz olduğunu gözlemlemişlerdir (24).

Yapılan bir diğer çalışmada % 2'lik glutaraldehitin standart suşlara ve klinik suşlara 1/10, 1/100 ve 1/1000 sulandırmadaki etkinliğine bakmışlar, 1/1000'lik konsantrasyonun hiçbir temas süresinde hiçbir suşa etkili olmadığını saptamışlardır. 1/10 sulandırmada ise standart *E.coli* suşuna tüm sürelerde, standart *P.aeruginosa* ve *S.aureus* suşuna ise 2. dakikadan itibaren etki gösterdiğini tespit etmişlerdir(101). Kuştimur ve ark. aldehit grubu olarak formaldehiti çalışmalarında kullanmış ve *C.albicans* üzerine etki gösterdiğini bulmuşlardır (108). Biz de çalışmamızda aldehit grubunun bir üyesi olan OPA (%0.55)'nin tüm temas sürelerinde tüm *C.albicans* suşlarına etkili olduğunu saptadık. OPA'nın geniş bir pH aralığında (pH 3-9) stabil olması, rahatsız edici kokusunun olmaması, solunum yolu mukozasında ve gözlerde ciddi irritasyonlara sebep olmaması, kullanımı öncesinde aktivasyona ihtiyaç duymaması gibi özellikleri ile gluteraldehite göre avantajlı olduğu bilinmektedir (117).

Globalleşmeye bağlı olarak gıda ürünlerinin patojen mikroorganizmalar ile kontaminasyon olma riskinin artmasıyla gıda korunmasında kullanılan ve organik asitler içinde yer alan sitrik asitin en yaygın koruyucu olarak kullanıldığı bildirilmektedir (118). Lipofilik özelliğe sahip olan sitrik asit, intrasellüler asitlendirme ile düşük pHlarda mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe etmektedir

(119). Gıda koruma ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda sitrik asitin %0,3 gibi konsantrasyonlarının bakteri sayısında azalmaya neden olduğunu ve konsantrasyon artışların (%2) asitin etkinliğini artırdığı belirlenmiştir(120). Gıda koruma ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada da %2,5 luk konsantrasyonda hazırlana laktat, sitrat ve asetat ilave edilmiş gıdalarda bakteri sayısında artma olmasına rağmen bakteri sayısının kontrol örneğine göre daha az sayıda tutulabildiği ve bu üç asit içinde de en az antimikrobiyal etkinin sitrik asit tarafından sağlandığı bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda kullandığımız sitrik asitin %10 ve %30'luk konsantrasyonları 3, 5, 10, 15, 30 ve 60 dakikalık sürelerde çalışmada kullanılan bakterilerin hiçbirinde beklenen azalma görülmemekle birlikte negatif kontrol olarak kullandığımız biyofilm oluşturmeyan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Escherichia coli* 25922 ATCC suşlarına etki göstermiştir. Gıda sektöründe bakteriyostatik etkisiyle kabul edilebilir sınırlarda kullanılan sitrik asit, antibiyofilm etkinliği açısından değerlendirdiğimiz çalışmamızda bu maddenin ne antibiyofilm olarak ne de dezenfektan olarak etkinliğinin olmadığı kanaati oluşmuştur.

6. SONUÇ

1. Taşıyıcı olarak kullandığımız paslanmaz çelik çubuklar ve mikropleyter üzerinde oluşan biyofilm tabakasına, çalışmada kullanılan dezenfektanların etkinliği aynıdır.
2. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinden izole ettiğimiz çoğul dirence sahip mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilme karşı en etkili dezenfektanlar OPA (%0.55),etil alkol (%60,%70) ve klor (500 ve 5000 ppm) dur.
3. Güçlü bir antiseptik olarak kullanılan iyot (%10) 3 ve 5 dakikalık temas sürelerinde çalışmaya dahil ettiğimiz mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilme etki etmemiştir.
4. Elde ettiğimiz sonuçlara göre biyofilm varlığından şüphe edilmesi durumunda antiseptik olarak iyot kullanılacaksa temas süresinin en az 10 dakika olması gerekmektedir. Ancak biyofilm miktarı, iyot solüsyonlarının konsantrasyonu ve temas süresinin ne kadar olması gerektiği ile ilgili daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.
5. Çalışmamızda kullandığımız sitrik asidin %10 ve %30'luk konsantrasyonu 3,5,10,15,30 ve 60 dakikalık temas sürelerinde hiçbir mikroorganizmanın oluşturduğu biyofilme etki etmemiştir. Etkinlik için en az 24 saatlik temas süresine gereksinim vardır. Sitrik asitin antibiyofilm etkinliği çok zayıf olup hastane ortamlarında kullanılabilir uygun bir dezenfektan değildir.

Sonuç olarak; sağlık kuruluşlarında kullanılan dezenfektanların ya da antiseptiklerin kullanımında mikroorganizmaların biyofilm oluşturup oluşturmaması da göz önünde bulundurularak dezenfektanların türüne, temas sürelerine, etki spektrumlarına ve konsantrasyonlarına dikkat edilmelidir.

Ayrıca sağlık kuruluşlarından izole edilen mikroorganizmaların dezenfektanlara duyarlılıklarının farklı olabileceği ve sürekli kullanılan

dezenfektanlara karşı mikroorganizmaların direnç geliştirebileceği unutulmayıp dezenfeksiyon politikalarının bu doğrultuda uygulanmasının yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.



7.KAYNAKLAR

1. **Trilla A.** Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. *Intensive CareMed*, **1994**; 20:1-4.
2. **Naziri W, Cheadle WG, Pietsch JD, Appel S, Polk HC.** Pneumonia in the surgical intensive care unit. *Annals Surg*, **1994**; 219(6):632-42.
3. **Altun HU, Şener B.** Biyofilm infeksiyonları ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2008**; 39: 82-88.
4. **Kong KF, Vuong C, Otto M.** *Staphylococcus* quorum sensing in biofilm formation and infection. *Int J Med Microbiol*, **2006**; 296:133-9.
5. **Yang L, Hong W, Niels H, Molin S, Song Z.** Current understanding of multi-species biofilms. *Journal List Int J Oral Sciv*, **2011**; 3(2): 74–81.
6. **James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E, Secor P, Sestrich J, et al.** Biofilms in chronic wounds. *Wound Rep Reg*, **2008**; 16:37-44.
7. **Schaber JA, Triffo WJ, Suh SJ, Oliver JW, Hastert MC, Griswold JA, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* forms biofilms in acute infection independent of cell-to-cell signaling. *Infect Immun*, **2007**; 75:37:15-21.
8. **Yalçın AN.** Hastane Enfeksiyonları Maliyet Analizi. *Hastane Enfeksiyonları: Koruma ve Kontrol Sempozyum Dizisi*, **2008**; 60:15-22.
9. “Sağlıkta Kalite Standartları.” <https://dosyahastane.saglik.gov.tr/Eklenti/7273,sks-saglikta-kalite-standartlari-2pdf.pdf?0> (15.07.2019).
10. **Akdeniz S.** Yoğun bakımda infeksiyon kontrol hemşiresinin rolü. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2002**; 2:9-13.
11. **Çetinkaya YŞ.** Yoğun bakım ünitesi infeksiyonlarının izlemi, kontrolü ve korunma. *Yoğun Bakım Dergisi*, **2002**; 2:16-25.
12. **Tuncer K, Bayer A, Hürmeriç V.** Hastane Kaynaklı Göz Enfeksiyonları. Haznedaroğlu T, Özgüven V, Pekcan M. Editörler. Hastane Enfeksiyonları. Ankara: GATA Basımevi, **2001**: 247-256.
13. **Yüceer S, Demir GS.** Yoğun bakım ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi ve hemşirelik uygulamaları. *Dicle Tıp Dergisi*, **2009**; 36: 226-232.
14. **Eryılmaz M.** Bazı Dezenfektanların Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olan Bazı Bakteriler Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Doktora Tezi, *Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, **2010**:97s.

15. **Pelczar MJ JR, Chanec S, Krieg NR.** Microbiology concept and applications. 4th.Ed.,New York: MC Grawhillinc,1993.
16. **Samastı M.** Hastanelerde Dezenfeksiyon Kullanım Esasları, Yapılan Hatalar, Hastane Enfeksiyonları, *Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi*,2008; 60:143-168.
17. **Bilgehan H.** Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 9. baskı, İzmir: Barış Yayınlan Fakülteler Kitapevi, 1999:199-226.
18. **Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M.** Asya Mikrobiyoloji. 4.Baskı, İzmir:Asya Kitapevi, 2005:60-70.
19. **Denyer S, Hodges N, Gorman S.** Hugo And Russell's Pharmaceutical Microbiology. 7th Ed., Wiley-Blackwell, 2004:285-305.
20. **Dvorak G,** Disinfection Center for Food Security and Public Health. *Iowa State University*, 2005: 1-20.
21. **Augustin M, Vehmas A, Atroshi F.** Assessment of enzymatic cleaning agents and disinfectants against bacterial biofilms. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2004; 7: 55-65.
22. **Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, ve ark.** Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med*, 2003; 29: 1482-8.
23. **Demirhan F.** Çoklu Dirençli Pseudomonas Aeruginosa Klinik Suşlarında Biyofilm Formasyonu. Bitirme Ödevi, *Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Kayseri, 2013: 57s.
24. **Avcı D, Otkun M.** Bazı antiseptik ve dezenfektanların antibakteriyel etkinliklerinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017; 74(3): 211-220 .
25. **McDonnell G, RussellAD.** Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 1999; 12 (1): 147–179.
26. **Rutala WA.** Selection and use of disinfectants. *American Journal of Infection Control*, 1996; 24 (4): 313–342.
27. **Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE.** Outbreaks associated with contaminated antiseptics and disinfectants. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51 (12): 4217– 4224.
28. **Esen Ş.** Uygun Olmayan Dezenfeksiyon Uygulamaları ve Hastane İnfeksiyonları. *Ankem Derg*, 2013;27:69-74.
29. **Rutala AW, Weber DJ.** Disinfection, Sterilization and Control of Hospital Waste. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed., Phila-delphia: Elsevier, 2005: 3331-3347.

30. **Çağlar K.** Dezenfektanların Etkinliğini Ölçen Testlerin Birbirlerine Avantajları ve Dezevantajları. Günaydın M, Sünbül M. Editörler, 3. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı. Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi,**2003**:334-343.
31. **Sultan N.** Dezenfektanların Mikroorganizma Etkinliğinin Üzerine Ölçümü ve Pratikteki Önemi.Günaydın M., Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H, Sünbül M.Editörler, Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Hastane İnfeksiyonları.1.Baskı,İstanbul: Kaya Basım,**2002**: 27-40.
32. **Abbasoğlu U.** Farmasötik Mikrobiyoloji. Ankara: Efil Yayınevi, **2011**.
33. **Abbasoğlu U.** Dezenfektan Aktivite Testleri.Ankara: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.
<http://www.das.org.tr/kitaplar/kitap2007/sunu/ufuk.abbasoglu-das-2007-sunu.pdf>(30.06.2019).
34. **Bilgehan H.**Klinik MikrobiyolojikTanı. 4.Baskı, İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, **2004**: 425-455.
35. **Washington W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al.** The Nonfermentative Gram Negative Bacilli. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*,**2006**:316.
36. **Brooks GF, Butel JS, Carroll KC, Morse SA.** *Pseudomonas, Acinetobacters and Uncommon Gram-Negative Bacteria.* Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology.23th Ed., Singapore:International Edition, **2004**:262.
37. **Bayraktar N.** Endotrakeal tüp üzerinde oluşmuş pseudomonas aeruginosa biyofilmi üzerine kolistin ve ambroksolün etkisi. Uzmanlık Tezi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Ankara,**2011**:82s.
38. **Palleroni N.** Prokaryote taxonomy of the 20th century and the impact of studies on the genus Pseudomonas. a personal view. *Microbiology*,**2003**;149 (1): 1-7.
39. **Deretic V, Schurr MJ, Yu H.***Pseudomonas aeruginosa*, mucoidy and the chronic infection phenotype in cystic fibrosis. *Trends Microbiol*,**1995**; 3 (9): 351-356.
40. **Donlan RM, Costerton JW.** Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*, **2002**; 15:167–193.
41. **Agodi A, Barchitta M, Ciproso R, et al.** *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization and infection in ICU patients. *Intensive Care Med*,**2007**; 33: 1155-1161.
42. **Ratnam S, Hogan K, March SB, Butler RW.** Whirlpoolassociated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: report of an outbreak and review. *J Clin Microbiol*, **1986**;23:655--9.
43. **Speert DP.** Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci*, **2002**; 7: e354-e361.

44. **Woods DE.** Comparative genomic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Trends Microbiol*, **2004**;12 (10), 437-439.
45. **Maçin S.** Pigmentli Ve Pigmentsiz *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Virulans Faktörlerinin Fenotipik Ve Genotipik Olarak Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, Ankara, **2014**:84s.
46. **Török E, Moran E, Cooke F.** Oxford Handbook Infectious Diseases and Microbiology. 2th Ed., New York: Oxford University Press, **2017**: 295-297.
47. **Kart D, Tavernier S, Acker H, Hans J, Coenye N and T.** Activity of disinfectants against multispecies biofilms formed by *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Biofouling*, **2014**;30(3):377-83.
48. **Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG.** *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella* and other non-fermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, Eds. Manual of Clinical Microbiology. 9th Ed., Washington DC:ASM, **2007**; 770-802.
49. **Harriott MM, Noverr MC.** *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form polymicrobial biofilms: effects on antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**;53:3914–3922.
50. **Fillaux J, Dubouix A, Conil JM, Laguerre J, Marty N.** Retrospective Analysis of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated During a 4-Year Period in a University Hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, **2006**;27:647-653.
51. **Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ.** Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases*, **2003**; 36(10):1268-1274.
52. **Hartzel DJ, Kim SA, Kortepeter MG, Moran KA.** *Acinetobacter pneumonia*: A Review. *Med Gen Med*, **2007**;9 (3):4-11.
53. **Bergogne-Berezin E, Towner KJ.** *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*, **1996**; 9: 148-165.
54. **Allen DM, Hartman BJ.** *Acinetobacter* species. In: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. Eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed., Philadelphia:Churchill Livingstone, **2005**; 2: 2632-2636.
55. **Bahar İH, Esen N.** *Acinetobacter* türleri ve diğer gram negatif nonfermentatif basiller. Topçu, AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, **2008**; 2195-2201.
56. **Keskin H.** Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Beta-Laktamaz Kaynaklı Direncin Moleküler Karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bul*, **2014**; 48(3): 365-376.

57. **Waldvogel FA.** *S.aureus* Including Staphylococcal Toxic Shock. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2069-2092.
58. **Bannerman TL.** *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC. Eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed., Washington DC; 2003: 384-404.
59. **Peacock SJ.** *Staphylococcus*. In: Borriello SP, Murray PR, Tenover JC. Eds. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Ed., Hodder Arnold, London, United Kingdom, 2005: 771-832.
60. **Sancı Ö.** Yoğun bakım ünitesi hastalarında MRSA taşıyıcılığının erken saptanması ve eradikasyonunun nosokomial MRSA enfeksiyon hızına ve tedavi harcamalarına etkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, 2010:93s.
61. **Rice LB, Sahm D, Bonomo RA.** Mechanism of resistance to antimicrobial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Tenover JC, Tenover FC. Eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed., Washington DC, 2003: 74-1101.
62. **Gür D.** Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 243-257.
63. **Namıduru M, Karaoğlan İ.** Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde Hastane Enfeksiyonu Etkeni Olan *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Dirençleri. *Van Tıp Dergisi*, 2003; 10 (3): 72-75.
64. **Willke Topçu A.** Mikroorganizmalar ve biyofilm", 2. UDAIS, İstanbul, 2012.
65. **Yardımcı H.** Salmonella Kontaminasyonunda Biyofilmin Önemi. 2013. <https://docplayer.biz.tr/12551479-Salmonella-kontaminasyonunda-biyofilmin-onemi.html> (15.07.2019).
66. **Ulusoy S.** Toplumdan kazanılmış metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarının tedavisi. *Ankara Derg*, 2006; 20: 102-105.
67. **Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS et al.** *Staphylococcus* and related organisms. Medical Microbiology. 4th Ed., St. Louis Mosby, 1993: 202-216.
68. **Hızal S, Şanlı C, Katgusuz S, Tunç A,** Kırıkkale Üniversitesinde Hastane Personeli İle Hasta Ziyaretçilerinde Nazal *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığı. *Van Tıp Dergisi*, 2005; 12 (2): 140-144.
69. **Souvenir D, Donald E, Anderson JR, et al.** Blood cultures positive for coagulase negative staphylococci: antisepsis, Pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol*, 1998; 36(7): 1923-6.

70. **Ryssel H, Kloeters O, Germann G., Schafer TH., Wiedemann G, Oehlbauer M.**The Antimicrobial Effect of Acetic Acid –An Alternative to Common Local Antiseptics. *Burns*,**2009**; 35: 695–700.
71. **Güder C.** Dezenfeksiyon Sterilizasyon, Antisepsi ve Dezenfektanların Kullanım Politikaları. *Güncel Gastroenteroloji*,**2005**: 80-86.
72. **Küleççi G.** Klor Verici Dezenfektanların Kullanım İlkeleri Hangi Şartlarda, Hangi Amaçlarla Kullanılır? Türevleri Nelerdir?"4. *Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*, İstanbul, **2005**: 207-219.
73. **Asan A.** Tıpta önemli olan mantarların filogenetik ve sistematigi. *Türk İnfeksiyon Dergisi*, **2007**;21: 21-31.
74. **Guarro J, Gene J, Stchigel AM.** Developments in fungal taxonomy. *Clinical Microbiology Reviews*, **1999**;12(3): 454-+.
75. **Ener B.** Fırsatçı mantarlardan *Candida* türleri."XXXI. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, Aydın, **2004**:18-9.
76. **Tümbay E.** *Candida* türleri. Ustaçelebi Ş. Editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara:Güneş Kitabevi,**1999**: 1081-6.
77. **Soll DR.***Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. *Acta Tropica*, **2002**; 81(2): 101-110.
78. **Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.**Medical Microbiology.7th Ed., Philadelphia: Elsevier Saunders,**2013**.
79. **Saniç A.** Hangi Dezenfektan? Nasıl?, *ANKEM Dergisi*,**2006**; 20:89-93.
80. **Eryılmaz M, Akın A,** Dezenfeksiyon ve Antisepsi,*Ankara Ecz Fak Dergisi*,**2008**;37(4) :311 – 331.
81. **Biswas I.** Genetic tools for manipulating *Acinetobacter baumannii* genome: an overview, *JMed Microbiol*,**2015**;64(7):657-69.
82. **Gültekin B, Eyigör M, Aydın N:** Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnci, *ANKEM Derg*,**2004**; 18(1):1-4.
83. **Vahaboğlu H, Akhan SÇ***Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri. Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M.Editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, **2002**:1608-18.
84. **Sudbery P, Gow N, BermanJ.** The distinct morphogenic states of *Candida albicans*,Sheffield University, Department of Molecular Biology and Biotechnology, *Trends Microbiol*, **2004**; 12(7):317-24.

85. **Ramage G, Walle KV, Wickes BL, Lopez-Ribot JL.** Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Iberoam Micol*,2001; 18:163-170.
86. **Temel A, Eraç B.** Bakteriyeel Biyofilmler: Saptama Yöntemleri ve Antibiyotik Direncindeki Rolü. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2018 ;48(1):1-13.
87. **Atshan SS, Shamsudin MN, Lung LT, Sekawi Z, Ghaznavi-Rad E, Pei CP.** Comparative characterisation of genotypically different clones of MRSA in the production of biofilms. *J Biomed Biotechnol*,2012: 417247.
88. **Öztürk İ, Yurtman AN, Eraç B, Gül-Yurtsever S, Ermertcan Ş, Hoşgör-Limoncu M.** In vitro effect of moxifloxacin and rifampicin on biofilm formation by clinical MRSA isolates. *Bratisl Lek Listy*, 2014;115(8):483-6.
89. **Sultan N.** Dezenfektan Aktivitesini Etkileyen Faktörler ve Dezenfektan Etkinliğinin Değerlendirilmesi”,6.Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara, 2009: 121-137.
90. **Kocaoğlu Güçlü B, Uyanık F.** Saponinler ve Biyolojik Önemi, *Erciyes Üniversitesi Veteriner Dergisi*,2004;(2):125-131.
91. **Cheeke PR.**Actual and potential applications of Yuca schidigera and Quillaja saponaria saponins in human and animal nutrition.*Recent Advances in Animal Nutrition in Australia, Volume 13*,2001: 115-126.
92. **Milgate J, Roberts DCK.** The nutritional & biological significance of saponins. *Nutr Resarch*, 1995; 15(8):1223-1249.
93. **Macrae R, Robinson RK,Sadler MJ.**Encyclopaedia of Food Science.Food Technology and Nutrition,Academic Press,1993.
94. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb7741359.htm (15.07.2019).
95. **Nayak VS, Tan Z, Ihnat PM, Russell RJ, Grace MJ.** Evaporative Light Scattering Detection Based HPLC Method for the Determination of Polysorbate 80 in Therapeutic Protein Formulations.*Journal of Chromatographic Science*,2012;50:21–25.
96. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/1002/mod_resource/content/1/6.%20Aminoasitler%20ve%20Peptidler.pdf (15.07.2019).
97. www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/151688?lang=en®ion=TR (08.07.2019).
98. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c1276?lang=en®ion=TR> (08.07.2019).
99. **Bilgehan H.**Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 3. Baskı, İzmir:Barış Yayınları,1995.

100. **Karakış D, Akay C, Erdönmez D, Doğan A.** Farklı yumuşak astar materyallerinin *Candida albicans* biyofilm formasyonu açısından değerlendirilmesi. *Acta Odontol Tur*, **2015**; 32(1):19-25.
101. **İrikli S, Tatman-Otkun M.** Bazı antiseptik ve dezenfektanların in vitro antimikrobik aktivitelerinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, **2007**; 21(1): 7-13.
102. **Eryılmaz M, Akın A, Akan OA.** Bazı dezenfektanların nozokomiyal enfeksiyon etkeni *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* izolatları üzerine olan etkilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, **2011**;45(3): 454-460.
103. **Öztürk R.** Hastane enfeksiyonları: Sorunlar, yeni hedefler ve hukuki sorumluluk. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Hastane Enfeksiyonları”: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi*, **2008**:23-29.
104. **Gazi H, Özkütük N, Akçalı S, Ecemiş T ve ark.** Çeşitli Dezenfektanların *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* Suşlarına Karşı Etkinliklerinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, **2006**; 36(1):5-8.
105. **Erbay A, Ergönül Ö, Esener H, Çolpan A, Dokuzoğlu, B.** Hastane Kökenli Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Çeşitli Dezenfektanlara Karşı Direnci. *Hast. İnfek. Derg*, **2002**;6:191-194.
106. **Gürol Y, Kocagöz S.** İki Yeni Dezenfektanın Etkinliğinin Diğer Dezenfektanlarla Karşılaştırılması. *T. Klin. Tıp Bilimleri*, **2008**;28:128-132.
107. **Cardoso CL, Pereira HH, Zequim JC, Gulhermetti M.** Effectiveness of hand-cleansing agents for removing *A.baumannii* strain for contaminated hands. *Am J Infect Control*, **1999**; 27(4):327-31.
108. **Kuştimur S, Yalınay-Çırak M, Kalkancı A.** Çeşitli *Candida* Türleri Üzerine Antiseptiklerin Etkinliğinin Zamana Bağlı Olarak İncelenmesi. *Mikrobiyol Bült*, **1999**;33:339-346.
109. **Kaçmaz B, Sultan N, Şanal L.** Dezenfektanların Mikroorganizmalara Karşı Etkinliğinin Temiz ve Kirli Yüzeylerde Değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, **2005**; 62: 27 – 34.
110. **Mimoz O, Karim A, Mercat A, Cosseron M, Falissard B et al.** “Chlorhexidine Compared with Povidone-Iodine as Skin Preparation Before Blood Culture”, *Ann. Intern. Med*, **1999**; 131:834-837.
111. **Presterl E, Suchomel M, Eder M, Reichmann S et al.** Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2007**; 60: 417– 420.
112. **Külah C, Doğan B, Gökdal İİ, Yalınay Çırak Y, Rota S.** Yoğun bakım ünitesi kaynaklı bazı nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antiseptik ve dezenfektanlara duyarlılıkları. *ANKEM Dergisi*, **2002**;16 (1): 31-35.
113. **Waltimo TM, Sire'n EK, Torkko HL, Olsen I, Haapasalo MP.** Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. *Int Endod J*, **1997**; 30: 96-101.

114. **Özan Ü, Hubbezoğlu İ, Sümer Z.** Sodyum hipoklorit, klorheksidin ve propolis içerikli solüsyonların potasyum titanyum fosfat lazer ile birlikte kullanımlarının dört farklı mikroorganizma üzerine etkilerinin incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **2009**; 12:1.
115. **Rutala WA, Weber DJ.** Uses of inorganic hypochloride (bleach) in health-care facilities. *Clin Microbiol Rev*, **1997**; 10(4):597-610.
116. **Kaleli İ. Demir M.** %4 klorheksidin glukonat ve %10 povidon iyotun çeşitli bakteriler üzerine etkinliğinin araştırılması. *Ankem Derg*, **2000**; 1:92-7.
117. **Esen Ş.** Dezenfeksiyon ve Dezenfektan Seçimi,"6. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, **2009**: 97-107.
118. **Couto SR, Sanroman MA.** Application of solid-state fermentation to food industry, A review. *Journal of Food Engineering*, **2006**; 76:291-302.
119. **Nielsen MK, Arneborg N.** The effect of citric acid and pH on growth and metabolism of anaerobic *Saccharomyces cerevisiae* and *Zygosaccharomyces bailii* cultures. *Food Microbiology*, **2007**; 24:101-105.
120. **Hun-Gu S, Sun Young L, Pahn-Shick C, Sunggi H, Sangryeol R et al.** Combined effect of ultrasound and organic acids to reduce *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella typhimurium* and *Listeria monocytogenes* on organic fresh lettuce. *International Journal of Food Microbiology*, **2011**; 145:1 287-292.
121. **Sallam KI.** Antimicrobial and antioxidant effects of sodium acetate, sodium lactate, and sodium citrate in refrigerated sliced salmon. *Food Control*, **2005**; 18:566:575.



ÖZGEÇMİŞ

26.02.1990 yılında Boluda doğdum. İlköğretimimi Bolu Kültür İlköğretim Okulunda; liseyi Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesinde tamamladım 2013 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünü ve 2014 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde biyoloji öğretmenliği pedagojik formasyon sertifika programını bitirdim. 2014 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalında yüksek lisansa başladım. 2015 yılından bu yana biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktayım.



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA / YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ORJİNALLİK RAPORU

.../.../20...

AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Öğrencinin Adı Soyadı: Bilge GÜLER

Numarası: 14 6210001

Anabilim Dalı: Mikrobiyoloji

Lisansüstü Eğitim Düzeyi: Yüksek Lisans *

Doktora

Tez Başlığı: Yoğun Bakım Ünitesinden İzole Edilen Çoğul Dirençli Mikroorganizmalara Karşı Farklı Dezenfektanların Etkinliğinin Araştırılması

Yukarıda başlığı yazılı olan tez çalışmasının kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç bölümlerinden oluşan 37 sayfalık kısmına ilişkin 18/07/2019 tarihinde tez danışmanımca **Turnitin** intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı "alıntılar hariç" yapıldığında % 12 "alıntılar dahil" yapıldığında ise % 12 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan Filtrelemeler:

- 1- Kaynakça Hariç,
- 2- Alıntılar Hariç / Dahil
- 3- 5 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç.

"AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması Ve Kullanılması Uygulama Esasları" nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini, aksinin tespit edileceği durumda her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Bilgilerinize arz ederim.

Bilge Güler
Bilge Güler

Öğrencinin Ad Soyad ve İmza

EK: 1 adet tezin tam başlığını öğrencinin ad soyad bilgisini ve tezin toplam sayfa sayısını gösterecek şekilde raporlama işlemi bittikten sonra alınmış ekran görüntüsü eklenecektir.

TEZ DANIŞMAN ONAYI

Esra Koçoğlu
UYGUNDUR
18/07/2019

Prof Dr M. Esra KOÇOĞLU