

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**ENDOTRAKEAL TÜP UYGULAMALARI İÇİN**  
**GÜMÜŞ NANOPARÇACIK KATKILI POLİVİNİL KLORÜR**  
**KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN**  
**ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİBAKTERİYEL**  
**ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**MUSTAFA ARAS**

**KOCAELİ 2021**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ**  
**ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**ENDOTRAKEAL TÜP UYGULAMALARI İÇİN**  
**GÜMÜŞ NANOPARÇACIK KATKILI POLİVİNİL KLORÜR**  
**KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ,**  
**KARAKTERİZASYONU VE ANTİBAKTERİYEL**  
**ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**MUSTAFA ARAS**

**Prof. Dr. Özcan GÜNDOĞDU**  
Danışman, Kocaeli Üniversitesi .....

**Prof. Dr. Murat KASAP**  
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

**Prof. Dr. Cumhuri KILINÇER**  
Jüri Üyesi, Trakya Üniversitesi .....

**Prof. Dr. Murat KAZANCI**  
Jüri Üyesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi .....

**Prof. Dr. Devrim DÜNDAR**  
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

**Doç. Dr. Rıdvan YAMANOĞLU**  
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

**Doç. Dr. Ersel ÖZKAZANÇ**  
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi .....

**Tezin Savunulduğu Tarih: 22.06.2021**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Günümüzde, antimikrobiyal özelliği artırılmış biyomalzemeler ile ilgili yapılan araştırmalar, artarak önem kazanmaktadır. Bu araştırmaları değerli kılan ise; doğrudan insan hayatını etkileyecek potansiyele sahip olmasıdır. Bunun yanında farklı disiplinlerden alanında uzman kişilerin birlikte çalışmasını gerektiren çalışmalar olması çalışmalarını hem zorlaştırmakta hem de değerini arttırmaktadır. Doktora sürecinde çalıştığım farklı disiplinlerden değerli çalışma arkadaşlarım ve öğretim üyelerinin değerli fikir ve katkıları ile şekillenmiş çalışmamızın özgün bulguları dikkate değerdir. Antibakteriyel ETT özeline odaklanılan çalışmamızda sunulan verilerin daha da genişletilerek geniş bir ürün yelpazesine uyarlanabilmesi ile kritik noktalarda insan hayatına ve sağlık sektörüne önemli katkılar sunmasını temenni ederim.

Tez araştırmasının konusunun belirlenmesi, çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi aşamalarında yapmış olduğu katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Özcan GÜNDOĞDU 'ya; deneyim ve yönlendirmeleri ile çok önemli katkılar sağlayan sayın Prof. Dr. Devrim DÜNDAR 'a; deneysel çalışmalar süresince ayırdıkları çok değerli zaman ve emekleri için Arş. Gör. Dr. Doğanhan Kadir ER 'e, Uzm. Levent CANDAN 'a, Lab. Tek. Özkan KIZILAĞIL 'a; doktora sürecinin başlangıcından itibaren sonuna kadar değerli birikimlerini benimle paylaşan, her aşamada sorunlarımı dinleyerek, çalışmalarına yön veren ve yoğun akademik yaşamında değerli zamanını her türlü problemimi çözmeye ayıran saygıdeğer Prof. Dr. Ersin KAYAHAN 'a, Prof. Dr. Murat KASAP 'a, Doç. Dr. Rıdvan YAMANOĞLU 'na, Doç. Dr. Mustafa TÜRKMEN 'e; yapılan deneysel çalışmaların önemli noktalarında yol gösterip katkı sunan sayın Doç. Dr. Ersel ÖZKAZANÇ 'a, Doç. Dr. Hatice ÖZKAZANÇ 'a, Doç. Dr. Erdinç DOĞANCI 'ya, Dr. Öğretim Üyesi Merve DANDAN DOĞANCI 'ya; doktora sürecindeki bütün katkıları için KOÜ Teknoloji Fakültesi'nin ve LATARUM'un değerleri öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lisans öğrenimim sırasında yol göstericiliği ile bilimsel çalışmalar için kapı aralayan değerli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. T. Osman ÖZKAN 'a saygılarımı sunarım. Biyomalzemelere ilgi duymamda önemli pay sahibi olan saygıdeğer Prof. Dr. Cumhur KILINÇER 'e, doktora tezi sonrası için yol gösterici yorumlarıyla önemli katkı sunan Prof. Dr. Murat KAZANCI 'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması Kocaeli Üniversitesi BAP birimi tarafından 2018/079 no'lu proje ile desteklenmiştir. Proje desteği için Kocaeli Üniversitesi BAP birimine teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecinde yararlandığım literatürün yayınında, araştırma olanaklarının kurulmasında, çalışmasında, doğrudan veya dolaylı yoldan emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Başta ailem olmak üzere bugünlere gelmemi sağlayanlara; saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürler.

İstiklâl Marşı'mızın 100.Yılında;

18 Mart 1915 Çanakkale Zaferi'nden, 19 Mayıs 1919'da başlayan Ulusal Kurtuluş Savaşı'mıza, 23 Nisan 1920'de TBMM'nin açılışına, 12 Mart 1921'de kabul edilen İstiklâl Marşı'mızın kabulü ve daha birçok önemli gelişmenin yaşandığı dönemin tam 100 yıl sonrasına denk gelen dönemde hazırladığım Doktora Tezi'mi her iki süreçte emeği geçenlere, uğrunda elinden gelen yardımı, fedakârlığı yapanlara ve kaybettiğimiz değerli sevdiklerimize ithaf ediyorum.

29 Ekim 1923'te ilan edilen Cumhuriyet'imizin 100. yılına doğru ilerlediğimiz süreçte başta önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK ve İstiklâl Marşı yazarımız Mehmet Akif ERSOY olmak üzere; 100 yıl önce bu vatan uğruna savaşmış bütün şehit ve gazilerimizi saygıyla anıyorum. 100 yıl öncesinden bizlere kalanları iyi anlayıp, özümseyip ülkemizin gelecek 100 yılı için katkı sunabilmeyi arzu ediyorum.

Haziran-2021

Mustafa ARAS

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ .....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xii
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
GİRİŞ .....	1
1. TEZ ÇALIŞMASININ GEREKÇE VE HEDEFLERİ .....	2
2. SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR VE HEDEF BAKTERİ SEÇİMİ .....	7
2.1. Bakteriler: Taksonomi, Önemli Tanımlar ve Çeşitli Aktiviteleri.....	7
2.2. Çalışmada Kullanılan Bakteri Türleri ve Seçilme Sebepleri.....	20
2.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	31
2.2.2. <i>Enterococcus faecalis</i> .....	35
2.2.3. <i>Escherichia coli</i> .....	40
2.2.4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	50
3. NANOTEKNOLOJİ.....	65
3.1. Geçmişten Günümüze Nanoteknoloji .....	65
3.2. Nanoteknoloji: Temel Kavramlar.....	69
3.2.1. Nanoteknolojide sınıflandırma .....	72
3.3. Nanoparçacıkların Oluşumu ve Üretim Yöntemleri .....	74
3.4. Nanoparçacıkların Şekil Kontrolü ve Yüzey Modifikasyon Mekanizmaları ..	77
3.5. Nanoteknoloji: Araştırma ve Uygulama Alanları .....	82
3.6. Nanoteknoloji: Biyomalzemeler ve Nanotıp .....	83
3.7. Nanoparçacıkların Antibakteriyel Özellikleri .....	94
3.8. Gümüş Nanoparçacıkların Antibakteriyel Özellikleri.....	95
3.9. Ag NP'lerin Biyolojik Dağılımı, Toksisitesi ve Vücuttan Atılımı.....	108
3.10. Geliştirilmiş/Tasarlanmış Nanomalzemelerde Ölçümler .....	112
4. MALZEME VE YÖNTEM.....	117
5. ARAŞTIRMA BULGULARI .....	133
5.1. Antibakteriyel Özellikler (Disk Difüzyon Test Sonuçları) .....	133
5.2. TEM ve EDX İncelemeleri.....	153
5.3. Zeta Potansiyel Analizleri .....	182
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	185
7. KAYNAKLAR .....	203
EKLER.....	235
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER .....	253
ÖZGEÇMİŞ .....	255

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Bakterilerde makroskobik ve mikroskobik görünüm örnekleri .....	8
Şekil 2.2.	Bakterilerde farklı hücre morfolojileri .....	9
Şekil 2.3.	Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde yüzey organizasyonu .....	10
Şekil 2.4.	a.) Gram pozitif, b.) Gram negatif hücre duvarları .....	10
Şekil 2.5.	a.) Gram pozitif, b.) Gram negatif hücre duvarları TEM görüntüleri (Hücre genişlikleri yaklaşık 1 µm).....	10
Şekil 2.6.	Bakterilerde replikasyon aşamaları. <i>E. coli</i> örneği .....	15
Şekil 2.7.	Bakteriyel bir popülasyon için gelişme fazları.....	19
Şekil 2.8.	<i>Staphylococcus aureus</i> TEM görüntüsü.....	31
Şekil 2.9.	Kanlı agar üzerinde <i>S. aureus</i> üremesi ve β-hemolizi.....	32
Şekil 2.10.	<i>Enterococcus faecalis</i> izolatlarının Gram boyamaları ve TEM görüntüleri.....	37
Şekil 2.11.	<i>Escherichia coli</i> TEM görüntüsü .....	41
Şekil 2.12.	a.) <i>E. coli</i> hücre tam kesit görseli, b.) Tüm makromolekülleri x1.000.000 büyütmede gösteren bir <i>E. coli</i> hücresinden kısmi kesit görseli .....	42
Şekil 2.13.	<i>E. coli</i> patotiplerinin şematik gösterimi ve karşılık gelen filogrupları.....	45
Şekil 2.14.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> görüntüsü mikroskop ve petri (yeşil koloniler) a.) <i>P. aeruginosa</i> çalışmamızdan bir örnek, b.) <i>P. aeruginosa</i> görseli .....	51
Şekil 2.15.	<i>P. aeruginosa</i> 'da antimikrobiyal direnç mekanizmaları.....	59
Şekil 2.16.	<i>P. aeruginosa</i> TEM görüntüleri a.) Planktonik form, b.) Biyofilm oluşumu .....	61
Şekil 2.17.	Glikoz minimal ortamında, <i>P. aeruginosa</i> PAO1'in biyofilm yaşam tarzı döngüsü.....	63
Şekil 3.1.	Lycurgus Kupası a.) Dışarıdan aydınlatıldığında yeşil, b.) İçeriden aydınlatıldığında mor-kırmızı görünür .....	66
Şekil 3.2.	Nanoyapılı malzemeler tarafından sağlanan artan yüzey alanının etkisi görseli .....	67
Şekil 3.3.	Nanoteknoloji alanındaki önemli gelişmeler.....	68
Şekil 3.4.	Farklı ölçeklerde nesne örnekleri .....	69
Şekil 3.5.	a.) Au NP'lerin erime noktası ile parçacık büyüklüğü ilişkisi, b.) Farklı boyutlarda küresel Au NP içeren örneklerde renklenme .....	71
Şekil 3.6.	Yüzey modifikasyonu yapılmış NP tasarımı.....	79
Şekil 3.7.	Karbonil demir tozunun yüzeyinin mekanik yolla modifikasyon şeması.....	80
Şekil 3.8.	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NP'lerin polimer yapı ile ultrasonik yöntem kapsüllenmesi için örnek.....	80
Şekil 3.9.	Yüksek enerji kullanarak NP üretimi ve yüzey modifikasyonu örneği.....	81
Şekil 3.10.	Nanoteknolojinin çok yönlü uygulamaları.....	82

Şekil 3.11.	Biyomalzemelerin sağlaması gereken genel özellikler .....	84
Şekil 3.12.	Biyomalzemelerin gelişimi .....	85
Şekil 3.13.	Kemiğin yapısı a.) Makroyapı, b.) Mikroyapı, c.) Nanoyapı bileşenleri .....	86
Şekil 3.14.	Kompozit malzemelerde sınıflandırma .....	88
Şekil 3.15.	Çoklu bakterisidal etki gösteren Ag NP'ler .....	98
Şekil 3.16.	Ag NP'lerin bakteri hücre ölümünde etki mekanizması .....	99
Şekil 3.17.	<i>E. coli</i> hücresinin Ag NP etkileşimi TEM görüntüleri.....	100
Şekil 3.18.	Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesini etkileyen fiziksel ve kimyasal faktörlerin şematik gösterimi.....	103
Şekil 3.19.	a.) Kararlı, b.) Kararsız koloidal sistemlerin şematik sunumu.....	104
Şekil 3.20.	a.) NP'lerin agregasyonu ve aglomerasyonu, b.) Aglomerasyon durumu açısından nano yapı malzemelerin gruplandırılması .....	105
Şekil 3.21.	Ag NP üretimi ve kullanımı ile ilgili sentez, uygulama, uygulama yolu, toksikoloji faktörleri ve paradigma değişiklikleri.....	107
Şekil 3.22.	NP'lerin özelliklerine göre farklı organlardan drenajı a.) Böbrekler, b.) Akciğerler, c.) Karaciğer, d.) Dalak .....	110
Şekil 3.23.	İki parçacık arasında elektrostatik itme-çekme kuvvetleri ve elektrostatik stabilizasyon a.) Elektrostatik itme olmadığı durum, b.) Elektrostatik itmenin olduğu durum, c.) Yüzeyler arası mesafe ile potansiyel enerji değişimi ( $V_C = \text{Çekici Van der Waals potansiyeli}$ , $V_I = \text{İtici elektrostatik potansiyel}$ ) .....	113
Şekil 4.1.	a.) Tipik ETT yapısı, b.) VIP patogenezi .....	118
Şekil 4.2.	Çalışma kapsamında ticari olarak temin edilen örnek ETT görüntüsü.....	120
Şekil 4.3.	Lazer ablasyon (aşındırma) ile Ag NP üretimi a.) Proses tasarım örneği, b.) Ag NP üretim düzeneğimiz, c.) Üretim sonucu elde edilen sıvı fazda (THF içerisinde) Ag NP görseli.....	121
Şekil 4.4.	Çözücü için deneme örnekleri.....	122
Şekil 4.5.	Numune hazırlama aşamasında çözelti karıştırma için kullanılan yöntemler.....	123
Şekil 4.6.	Numune hazırlama aşamasında çözelti karıştırma için deneysel çalışmalar .....	123
Şekil 4.7.	Agar disk difüzyon testi ve TEM incelemeleri için Ø6 mm disklerin eldesi .....	124
Şekil 4.8.	Besiyerlerin hazırlanması ve inokulum süreci a.) Besiyerin petrilere dökme işlemi, b.) Hazırlanan inokulum ile referans karşılaştırması, c.) Pasaj alma işlemi .....	125
Şekil 4.9.	Disk difüzyon test süreci a.) Agar plaklara bakteri yayma işlemleri, b.) Numunelerin yerleştirilmesi, c.) İnkübasyon.....	127
Şekil 4.10.	Örnek numuneler a.) TEM numuneleri, b.) EDX numuneleri .....	130
Şekil 4.11.	Katı numunelerden zeta potansiyeli ölçümü alınmasına izin veren ZEN1020 daldırma hücresi .....	131
Şekil 4.12.	Zeta potansiyel ölçümleri için numune hazırlanması ve yerleştirilmesi.....	132
Şekil 5.1.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, <i>E. coli</i> ATCC 25922 bakteri kültürleri .....	133
Şekil 5.2.	Bakteri kültürleri üzerinde numune yerleşimi planlaması .....	134

Şekil 5.3.	Antimikrobiyal inhibisyon bölgesi ölçümleri. İnhibisyon bölge (diz) çapı ve disk çapı (d) ile gösterilmiştir.....	135
Şekil 5.4.	PVC Referans numune <i>E. coli</i> ATCC 2292 etkileşimi .....	136
Şekil 5.5.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi .....	137
Şekil 5.6.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag18/PVC etkisi .....	137
Şekil 5.7.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi.....	138
Şekil 5.8.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi.....	138
Şekil 5.9.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi.....	139
Şekil 5.10.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi.....	139
Şekil 5.11.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi .....	140
Şekil 5.12.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag18/PVC etkisi .....	140
Şekil 5.13.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi.....	141
Şekil 5.14.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi.....	141
Şekil 5.15.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi.....	142
Şekil 5.16.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi.....	142
Şekil 5.17.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi.....	143
Şekil 5.18.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag18/PVC etkisi.....	143
Şekil 5.19.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi .....	144
Şekil 5.20.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi .....	144
Şekil 5.21.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi .....	145
Şekil 5.22.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi .....	145
Şekil 5.23.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi.....	146
Şekil 5.24.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag18/PVC etkisi.....	146
Şekil 5.25.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi .....	147
Şekil 5.26.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi .....	147
Şekil 5.27.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi .....	148
Şekil 5.28.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi .....	148
Şekil 5.29.	Ag/PVC numunelerin antibakteriyel etkisi .....	149
Şekil 5.30.	Ag/PVC numunelerin antibakteriyel etkisinin normalizasyonu.....	150
Şekil 5.31.	Ag NP boyutunun antibakteriyel etkisi .....	151
Şekil 5.32.	Ag NP boyutunun antibakteriyel etkisinin normalizasyonu .....	152
Şekil 5.33.	Referans PVC TEM görüntüleri a.) 20X 10 kV, b.) 20X 15 kV.....	154
Şekil 5.34.	Referans PVC TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV.....	154
Şekil 5.35.	Referans PVC TEM görüntüsü 1000X 15 kV.....	155
Şekil 5.36.	Referans PVC 1. nokta EDX analizi .....	156
Şekil 5.37.	Referans PVC 2. nokta EDX analizi .....	156
Şekil 5.38.	Referans PVC 3. nokta EDX analizi .....	156
Şekil 5.39.	Ag2,5/PVC99,99 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	157
Şekil 5.40.	Ag2,5/PVC99,95 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	157
Şekil 5.41.	Ag2,5/PVC99,90 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	157
Şekil 5.42.	Ag2,5/PVC99,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	158
Şekil 5.43.	Ag2,5/PVC99,00 TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	158



Şekil 5.44.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>97,50</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	158
Şekil 5.45.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>95,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	159
Şekil 5.46.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>90,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	159
Şekil 5.47.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>85,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	159
Şekil 5.48.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>80,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	160
Şekil 5.49.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>75,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV.....	160
Şekil 5.50.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>70,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 500X 15 kV.....	160
Şekil 5.51.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>70,00</sub> TEM görüntüsü 1000X 15 kV.....	161
Şekil 5.52.	Ag <sub>2,5</sub> /PVC <sub>70,00</sub> EDX analizi.....	161
Şekil 5.53.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>99,99</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	162
Şekil 5.54.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>99,95</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	162
Şekil 5.55.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>99,90</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	162
Şekil 5.56.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>99,50</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	163
Şekil 5.57.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>99,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	163
Şekil 5.58.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>97,50</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	163
Şekil 5.59.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>95,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	164
Şekil 5.60.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>90,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	164
Şekil 5.61.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>85,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	164
Şekil 5.62.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>80,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV b.) 500X 10 kV.....	165
Şekil 5.63.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>75,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	165
Şekil 5.64.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>70,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV.....	165
Şekil 5.65.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>70,00</sub> TEM görüntüsü 1000X 15 kV.....	166
Şekil 5.66.	Ag <sub>18</sub> /PVC <sub>70,00</sub> EDX analizi.....	166
Şekil 5.67.	Ag <sub>28-48</sub> /PVC <sub>99,99</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	167
Şekil 5.68.	Ag <sub>28-48</sub> /PVC <sub>99,95</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	167
Şekil 5.69.	Ag <sub>28-48</sub> /PVC <sub>99,90</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	167

Şekil 5.70.	Ag28-48/PVC99,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	168
Şekil 5.71.	Ag28-48/PVC99,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	168
Şekil 5.72.	Ag28-48/PVC97,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	168
Şekil 5.73.	Ag28-48/PVC95,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	169
Şekil 5.74.	Ag28-48/PVC90,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	169
Şekil 5.75.	Ag28-48/PVC85,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	169
Şekil 5.76.	Ag28-48/PVC80,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	170
Şekil 5.77.	Ag28-48/PVC75,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	170
Şekil 5.78.	Ag28-48/PVC70,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV.....	170
Şekil 5.79.	Ag28-48/PVC70,00	TEM görüntüsü	1000X 15 kV.....	171
Şekil 5.80.	Ag28-48/PVC70,00	EDX analizi.....		171
Şekil 5.81.	Ag48-78/PVC99,99	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	172
Şekil 5.82.	Ag48-78/PVC99,95	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	172
Şekil 5.83.	Ag48-78/PVC99,90	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	172
Şekil 5.84.	Ag48-78/PVC99,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	173
Şekil 5.85.	Ag48-78/PVC99,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	173
Şekil 5.86.	Ag48-78/PVC97,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	173
Şekil 5.87.	Ag48-78/PVC95,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	174
Şekil 5.88.	Ag48-78/PVC90,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	174
Şekil 5.89.	Ag48-78/PVC85,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	174
Şekil 5.90.	Ag48-78/PVC80,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	175
Şekil 5.91.	Ag48-78/PVC75,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	175
Şekil 5.92.	Ag48-78/PVC70,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV.....	175
Şekil 5.93.	Ag48-78/PVC70,00	TEM görüntüsü	1000X 15 kV.....	176
Şekil 5.94.	Ag48-78/PVC70,00	EDX analizi.....		176
Şekil 5.95.	Ag80-100/PVC99,99	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV.....	177

Şekil 5.96.	Ag80-100/PVC99,95	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	177
Şekil 5.97.	Ag80-100/PVC99,90	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	177
Şekil 5.98.	Ag80-100/PVC99,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	178
Şekil 5.99.	Ag80-100/PVC99,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	178
Şekil 5.100.	Ag80-100/PVC97,50	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	178
Şekil 5.101.	Ag80-100/PVC95,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	179
Şekil 5.102.	Ag80-100/PVC90,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	179
Şekil 5.103.	Ag80-100/PVC85,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	179
Şekil 5.104.	Ag80-100/PVC80,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	180
Şekil 5.105.	Ag80-100/PVC75,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV	180
Şekil 5.106.	Ag80-100/PVC70,00	TEM görüntüleri	a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV	180
Şekil 5.107.	Ag80-100/PVC70,00	TEM görüntüsü	1000X 15 kV	181
Şekil 5.108.	Ag80-100/PVC70,00	EDX analizi		181
Şekil 5.109.	Zeta potansiyel ölçüm adımları			182
Şekil 5.110.	Referans PVC zeta potansiyel analizi - 1			183
Şekil 5.111.	Referans PVC zeta potansiyel analizi - 2			183
Şekil 5.112.	Ag80-100 NP/PVC75,00 zeta potansiyel analizi - 1			184
Şekil 5.113.	Ag80-100 NP/PVC75,00 zeta potansiyel analizi - 2			184
Şekil B.1.	Erişkin hasta formu			243
Şekil B.2.	Yenidoğan hasta formu			248
Şekil C.1.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi			251
Şekil C.2.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi			251
Şekil C.3.	<i>E. coli</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi			252
Şekil C.4.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi			252

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Takson sınıflaması rütbeleri .....	12
Tablo 2.2.	Bakteriler, antibakteriyel malzeme ve sistemler ile ilgili önemli tanımlar.....	13
Tablo 2.3.	Bakterilerin ihtiyaç duydukları temel maddeler ve kullanımları .....	16
Tablo 2.4.	Besiyerlerinin amaca yönelik gruplandırılması.....	18
Tablo 2.5.	USHİESA işleyiş şeması.....	21
Tablo 2.6.	Türkiye’de SHİE’lerde antimikrobiyal direnç oranları, 2018.....	22
Tablo 2.7.	Yoğun bakım ünitelerinde hastane ilişkili enfeksiyon kapsamında yer alan pnömoni vakalarında en sık izole edilen 10 mikroorganizmanın izolat ve yüzdeleri, Avrupa Birliği (AB)/Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) ülkelerinden örnekler, 2017.....	25
Tablo 2.8.	Cerrahi alan enfeksiyonlarında cerrahi işlem türüne göre belirlenen mikroorganizma yüzdeleri, AB/AEA ülkelerinden toplanan veriler, 2017 (Mikroorganizma Sayısı (n = 4727)) .....	27
Tablo 2.9.	HİE’lerin tüm türlerine ait en çok raporlanan ilk 15 patojen türü 2015-2017.....	30
Tablo 2.10.	Enfeksiyon bölgelerine göre gruplandırılmış <i>P. aeruginosa</i> ’nın neden olduğu ana patolojiler .....	56
Tablo 2.11.	<i>P. aeruginosa</i> enfeksiyonları sırasında kullanılan virülans mekanizmaları .....	58
Tablo 3.1.	NP’lerin sentezi için yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yaklaşım .....	75
Tablo 3.2.	Mühendislik malzemelerinin sınıflandırılması ve örnekler .....	83
Tablo 3.3.	Terapötik uygulamalarda nanoteknoloji unsurları .....	93
Tablo 3.4.	Ag’ün genel özellikleri.....	95
Tablo 3.5.	NP’lerin fizikokimyasal karakterizasyonu için bazı analitik teknikler.....	116
Tablo 5.1.	PVC Referans numunenin inhibisyonu değerleri.....	136
Tablo 5.2.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi .....	137
Tablo 5.3.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi .....	137
Tablo 5.4.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi .....	138
Tablo 5.5.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi .....	138
Tablo 5.6.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi .....	139
Tablo 5.7.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi.....	140
Tablo 5.8.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi .....	140

Tablo 5.9.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi .....	141
Tablo 5.10.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi .....	141
Tablo 5.11.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi .....	142
Tablo 5.12.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi .....	143
Tablo 5.13.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi .....	143
Tablo 5.14.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi .....	144
Tablo 5.15.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi .....	144
Tablo 5.16.	<i>E. coli</i> ATCC 25922 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi .....	145
Tablo 5.17.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi .....	146
Tablo 5.18.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi .....	146
Tablo 5.19.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi .....	147
Tablo 5.20.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi .....	147
Tablo 5.21.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi .....	148
Tablo A.1.	Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri.....	236

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Kısaltmalar

AB	: Avrupa Birliği
AET	: Avrupa Ekonomik Topluluğu
AK	: Açık Kolesistektomi
AKC	: Açık Kolon Cerrahisi
APEC	: Avian Pathogenic <i>E. coli</i> (Avian Patojenik <i>E. coli</i> )
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu)
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
CNT	: Karbon Nanotüp
CRPA	: Carbapenem Resistant <i>P. aeruginosa</i> (Karbapenem Dirençli <i>P. aeruginosa</i> )
DAEC	: Diffusely Adherent <i>E. coli</i> (Diffüz Aderent <i>E. coli</i> )
DLS	: Dynamic Light Scattering (Dinamik Işık Saçılımı)
DLVO	: Derjaguin, Landau, Venvey ve Overbeek
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	: Doğal Nanoparçacıklar
DPA	: Diz Protezi Ameliyatı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAEC	: Enteroaggregative <i>E. coli</i> (Enteroagregatif <i>E. coli</i> )
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
ECM	: Extracellular Matrix (Hücre Dışı Matris)
eDNA	: Extracellular DNA (Hücre Dışı DNA)
EDS	: Energy Dispersive Spectroscopy (Enerji Dağılımlı Spektroskopi)
EDX	: Enerji Dağılımlı X-Işını Spektrometresi
EHEC	: Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> (Enterohemorajik <i>E. coli</i> )
EIEC	: Enteroinvasive <i>E. coli</i> (Enteroinvaziv <i>E. coli</i> )
EPEC	: Enteropathogenic <i>E. coli</i> (Enteropatojenik <i>E. coli</i> )
EPS	: Extracellular Polymeric Substance (Hücre Dışı Polimerik Madde)
ESBL	: Extended Spectrum Beta Lactamase (Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz)
ESF	: European Science Foundation's (Avrupa Bilim Vakfı)
Esp	: <i>Enterococcus</i> Surface Protein ( <i>Enterokok</i> Yüzey Proteini)
ETEC	: Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (Enterotoksijenik <i>E. coli</i> )
ETT	: Endotrakeal Tüp(ler)
EUCAST	: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi)
ExPEC	: Extraintestinal Pathogenic <i>E. coli</i> (Ekstraintestinal Patojenik <i>E. coli</i> )

GEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
HE	: Hastane Enfeksiyonu
HSGM	: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
HİE	: Hastane İlişkili Enfeksiyon
İAİE	: İnvaziv Araç İlişkili Enfeksiyon
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KABG	: Koroner Arter Baypas Grefti
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KPA	: Kalça Protezi Ameliyatı
Lam.	: Laminektomi
LK	: Laparoskopik Kolesistektomi
LKC	: Laparoskopik Kolon Cerrahisi
MALDI-TOF	: Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi)
MHA	: Mueller-Hinton Agar
MLST	: Multilocus Sequence Typing (Multilokus Sekans/Dizi Tiplendirmesi)
MRKNS	: Methicillin Resistant Coagulase Negative <i>Staphylococci</i> (Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif <i>Stafilokoklar</i> )
MRSA	: Methicillin Resistant <i>S. aureus</i> (Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i> )
MSCRAMM	: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (Yapışkan Matris Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Bileşenleri)
MTCC	: The Microbial Type Culture Collection and Gene Bank (Mikrobiyal Tip Kültür Koleksiyonu ve Gen Bankası)
MV	: Mekanik Ventilasyon
NHSN	: The National Healthcare Safety Network (Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı)
NM	: Nanomalzeme(ler)
NMEC	: Neonatal Meningitis <i>E. coli</i> (Yenidoğan Menenjitine Yol Açan <i>E. coli</i> )
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NP	: Nanopartikül / Nanoparçacık
NSEC	: Neonatal Septicemic <i>E. coli</i> (Yenidoğan Septisemik <i>E. coli</i> )
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PFGE	: Pulsed Field Gel Electrophoresis (Darbeli Alan Jel Elektroforezi)
PVC	: Polivinil Klorür
PZT	: Polimeraz Zincirleme Tepkimesi
PQS	: <i>Pseudomonas</i> Quinolone Signal ( <i>Pseudomonas</i> Kinolon Sinyali)
RNA	: Ribo Nükleik Asit
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RSHM	: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SEC/SEPEC	: Septicemic Pathogenic <i>E. coli</i> (Septisemik Patojenik <i>E. coli</i> )
Sez.	: Sezaryen
SHİE	: Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon(lar)
SK	: Santral Kateter
SKİ-KDE	: Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
ST	: Sequence Types (Sekans/Dizi Tipleri)
ST131	: Sekans Tip-131

STEC	: Shiga Toxin-Producing <i>E. coli</i> (Shiga Toksin Üreten <i>E. coli</i> )
TEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
TESSy	: The European Surveillance System (Avrupa Sürveyans Sistemi)
THESR	: Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi
THF	: Tetrahidrofuran
TMC	: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti
TSI Agar	: Triple Sugar Iron Agar (Üçlü Şeker Demir Agar)
UPEC	: Uropathogenic <i>E. coli</i> (Üropatojenik <i>E. coli</i> )
USHİESA	: Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
ÜK	: Üriner Kateter
ÜKİ-ÜSE	: Üriner Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu
VİO	: Ventilatör İlişkili Olay
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VRSA	: Vancomycin Resistant <i>S. aureus</i> (Vankomisine Dirençli <i>S. aureus</i> )
VRE	: Vancomycin Resistant <i>Enterococci</i> (Vankomisine Dirençli <i>Enterokok</i> )
VTEC	: Verocytotoxin-Producing <i>E. coli</i> (Verositotoksin Üreten <i>E. coli</i> )
YB	: Yoğun Bakım
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
QS	: Quorum Sensing (Çekirdek Algılama)
XRD	: X-Ray Diffraction (X-Işını Kırınımı)
XRF	: X-Ray Fluorescence (X-Işını Floresansı)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



# ENDOTRAKEAL TÜP UYGULAMALARI İÇİN GÜMÜŞ NANOPARÇACIK KATKILI POLİVİNİL KLORÜR KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

## ÖZET

Günümüzde, antimikrobiyal özelliği artırılmış biyomalzemeler ile ilgili yapılan araştırmalar, artarak önem kazanmaktadır. Antibakteriyel olmayan ETT kullanımı, SHİE ve alt gruplarından İAİE ile CAE'de önemli etki sahibi VİP ve VİO gelişmesinde ana etkenlerdendir. ETT'ler kullanımı sonrasında yaygın enfeksiyon gelişimi ile morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. ETT'lerde antibakteriyel özellik sağlanması ile enfeksiyon riskinin azaltılması gerçekleştirilebilir. Literatürde kapsamlı antibakteriyel çalışmalar mevcuttur. Ancak ETT'lere odaklanma eksiktir. Çalışma için detaylı literatür taraması yapılmış ve ticari ETT'ler temin edilmiştir. Ticari ETT'ler arasında önemli pay sahibi olan PVC ETT'ler ele alınmıştır. Mevcut tez çalışmasında kaplama yerine polimer matrisli partikül takviyeli nanokompozit geliştirilmeye odaklanılmıştır. Matris malzemesi olarak PVC, takviye malzemesi olarak ise antibakteriyel potansiyeli ile dikkat çeken Ag NP'ler kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar kapsamında hem ticari olarak temin edilebilir farklı boyutlarda Ag NP'ler hem de bulk Ag plaka üzerinden lazer aşındırma yöntemiyle üretilen Ag NP'ler kullanılmıştır. Numunelerin morfolojik özelliklerinin incelenmesinde taramalı elektron mikroskobu, kimyasal bileşimlerinin belirlenmesinde enerji dağılımlı X-ışını spektrometresi kullanılmıştır. Ek olarak zeta potansiyel denemeleri gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen nanokompozitlerin antibakteriyel duyarlılıklarının belirlenmesi için numune özellikleri dikkate alınarak klinik laboratuvarlarda kullanılan en yaygın test yöntemlerinden biri olan disk difüzyon yöntemi tercih edilmiştir. Testler için EUCAST standartları baz alınmıştır. Çalışmada SHİE sürveyanslarında üst sıralarda yer alan *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), bakterileri (ATCC standart suşları) tercih edilmiştir. ETT'lerin hammaddesinde yapılan başarılı antimikrobiyal modifikasyonun sağlandığı deneysel çalışmalar neticesinde, hem ETT'lerde hem de benzeri kalıcı tıbbi cihazlarda bakteri çoğalmasının engellenmesi için kullanılacak önemli, özgün bulgular elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri, Biyomalzemeler, Endotrakeal Tüpler, Karakterizasyon, Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar.

# **PRODUCTION, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SILVER NANOPARTICLE DOPED POLYVINYL CHLORIDE COMPOSITE BIOMATERIALS FOR ENDOTRACHEAL TUBE APPLICATIONS**

## **ABSTRACT**

Today, research on biomaterials with increased antimicrobial properties is gaining importance. Non-antibacterial ETT use, it is one of the main factors in the development of VAP and VAE, which has a significant impact in IDAI and SSI from HAI and its subgroups. After the use of ETT's, it causes morbidity and mortality with the development of common infection. By providing antibacterial properties in ETT's, the risk of infection can be reduced. Extensive antibacterial studies are available in the literature. But the focus on ETT's is lacking. Detailed literature review was conducted for the study and ETT's were provided commercially. In the current thesis study, the focus is on developing polymer matrix particle reinforced nanocomposite instead of coating. PVC was used as matrix material and Ag NP's were used as supplement materials, which attracted attention with their antibacterial potential. Within the scope of experimental studies, both Ag NPs of different commercially available sizes and Ag NPs produced by laser abrasion method through bulk Ag plate were used. Scanning electron microscope was used to examine the morphological properties of the samples and an energy-dispersed X-ray spectrometer was used to determine their chemical composition. In addition, zeta potential trials have been carried out. Disk diffusion method, which is one of the most widely used test methods in clinical laboratories, has been preferred by taking into account sample properties to determine the antibacterial sensitivities of developed nanocomposites. Based on EUCAST standards for testing. *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), bacteria (ATCC standard strains) were preferred in study. As a result of experimental studies that provided successful antimicrobial modification in the raw material of ETT's, important, original findings were obtained that could be used to prevent bacterial proliferation in both ETT's and similar permanent medical devices.

**Keywords:** Antimicrobial Susceptibility Tests, Biomaterials, Endotracheal Tubes, Characterization, Healthcare Associated Infections.

## GİRİŞ

“Biyomalzemelerde Antibakteriyel Özelliklerin Geliştirilmesi: Farklı Bakteri Türleri İle İn Vitro Çalışma” isimli bu tez çalışması 6 ana bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın farklı disiplinlerden araştırmacılar ve okuyucular tarafından daha iyi anlaşılabilmesi için mümkün olduğunca sade bir dil kullanılmaya özen gösterilmiş, literatür bilgileri, deneysel proses ile sonuçlar temelden alınıp detaya inilerek yazılmaya çalışılmıştır.

Birinci bölümde: Tez çalışmasının gerekçe ve hedefleri açıklanmıştır. SHİE (Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar) ve alt grupları hakkında bilgi verilmiş, önemi vurgulanmıştır. ETT (Endotrakeal Tüpler) ile SHİE ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

İkinci bölümün ilk kısmında: Bakterilerin genel özellikleri, sınıflandırma, konu ile ilgili temel ve önemli tanımlar bulunmaktadır. SHİE’ye sebep olan bakteri türleri, hedef bakteri seçimi hakkında teorik ve istatistiki bilgilerin ardından çalışılan bakteri türleri ile ilgili olarak detaylı literatür taramasına yer verilmiştir.

Üçüncü bölümde: Mühendislikte güncel ve disiplinler arası çalışma konularıyla dikkat çeken nanoteknoloji kavramı, araştırma ve uygulama alanları ile ilgili kapsamlı bilgiler verilmiştir. Biyomalzemeler ve nanoteknoloji ilişkisi ortaya koyulmaktadır. Ag NP’lerin (Gümüş Nanopartikül/Nanoparçacık) biyomalzemelerde kullanımı, özellikleri ile deneysel çalışmalarda niçin tercih edildiği sorularının yanıtları bulunmaktadır.

Dördüncü bölümde: Deneysel çalışmaların ana kademelerini oluşturan numune hazırlama işlemleri, antibakteriyel aktivitenin incelenmesi ve karakterizasyon çalışmaları hakkında detaylı bilgi verilmiştir.

Beşinci bölümde: Deneysel çalışmalar ile elde edilen özgün bulgulara yer verilmiştir.

Altıncı bölümde: Deneysel çalışma verileri değerlendirilmiş ve mevcut literatür ile karşılaştırmalar ışığında yapılan tartışmalara yer verilmiştir. Tartışmaların yanında çalışmanın geliştirmesi ve farklı uygulama alanları için öneriler ile tez çalışması tamamlanmıştır.

## 1. TEZ ÇALIŞMASININ GEREKÇE VE HEDEFLERİ

Tıp literatüründe; hastanede veya başka sağlık kurumunda bir hastalığın tedavisi sırasında meydana gelen, hasta, sağlık personeli, ziyaretçi ve hastane ile ilişkili diğer kişilerde oluşan enfeksiyonlar SHİE veya literatürdeki diğer bir karşılığı ile nozokomiyal enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bunun yanında, HİE (Hastane İlişkili Enfeksiyon) veya HE (Hastane Enfeksiyonu) olarak da farklı kullanımları mevcuttur. Nozokomiyal enfeksiyonlar, hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan, hastanedeki tedavi süreci ile ilişkili olarak gelişmesi kaydıyla taburcu olduktan sonra dahi ortaya çıkabilen enfeksiyonları kapsamaktadır. Operasyon, tedavi türü ve diğer etkenlere göre hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra, taburculuğu takiben ilk 10 gün içinde, cerrahi operasyon olan hastalarda 1 ay, protez takılan hastalarda ise 1 yıl içinde gelişebildiği literatürde yer almaktadır. 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde "CDC" (Centers for Disease Control and Prevention) (URL-1) tarafından tanımlar geliştirilmiş ve bu tanımlar "Nozokomiyal Enfeksiyon" veya "Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon" olarak adlandırılmıştır (Bulut ve Şengül, 2018). Türkiye'de ise Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği (Resmî Gazete: 11 Ağustos 2005 - 25903) ile belirlenmiş olan ve halen güncel olarak kullanılan tanım; "Hastane Enfeksiyonu: Yataklı tedavi kurumlarında, sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen tüm enfeksiyonları, ... ifade eder." şeklindedir (URL-2).

HİE'ler, başta mortalite olmak üzere, morbidite, yatış süresinin uzaması, yaşam kalitesindeki bozulma, artan maliyetler, oluşan iş gücü kaybının yanında geniş spektrumda çok önemli etkileri dolayısı ile geçmişte olduğu gibi günümüzde de dikkat çekmekte ve tüm dünyada hala sağlık alanının en elzem sorunları arasında yer almaktadır (Andsoy, 2010, Bulut ve Şengül, 2018, Voidazan ve diğ., 2020). HE sebebi olan mikrobiyolojik organizmaların farklı tedavi yöntemlerine karşı direnç geliştirmesi enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. HE tedavisindeki başarısızlıklar nedeniyle hastanın yaşadığı maddi manevi sıkıntıların yanında ilgili kurumlar içinde yasal boyutta ciddi yaptırımlar ortaya çıkabilmektedir (Bulut ve Şengül, 2018).

Yasal yaptırımların yanı sıra hastane enfeksiyonlarındaki artış; hastanelerde verilen sağlık hizmetinin kalitesini düşürmesi, kurumun prestij kaybı ile özellikle sınırlı bütçeye sahip olan, kâr amacı güden özel sektör hastaneleri için göz ardı edilemeyecek seviyede, kurum bütçesini sarsacak düzeyde ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. Devlet hastanelerinde yaygın düzeyde görülmesi halinde ise; zararların ekonomik boyutu doğrudan doğruya ülke ekonomisini etkileyecektir. Bu sebeple bu alanda yapılan çalışmalar hem sağlık hem de ekonomik anlamda önem arz etmektedir.

CDC tarafından 1987 sonrasında çeşitli değişikliklere gidilen ve son olarak 2008 yılında güncellenen, RSHM (Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi) tarafından hazırlanan 2010 yılı THESR (Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi) yer alan ülkemizde de halen kullanılan HE sınıflandırmaları ve kısa bilgilendirmeler Ek Tablo A.1.'de yer almaktadır (RSHM, 2010). Bunun yanında EK-B bölümünde RSHM tarafından hazırlanan ve sürveyans işlemlerinde de kullanılan detaylı erişkin ve yenidoğan hasta form örnekleri yer almaktadır. Bir hastanenin enfeksiyon oranını belirleyen etkenler ve cerrahi dalların başarısını belirleyen (Ek Tablo A.1.'de yer alan) faktörlerden birisi de HE'lerin içerisinde en sık görülen CAE'dir (Cerrahi Alan Enfeksiyonları). CAE cerrahinin ilk ortaya çıkış tarihi ile birlikte var olmuş ve özellikle 19. yy.'ın sonlarına kadar cerrahi girişimlerin kaçınılmaz sonuçları olarak kabul edilmiştir (Andsoy, 2010).

1850'li yıllarda bazı antiseptik maddelerin ameliyat bölgesine uygulanması ve sonuçlarının bildirilmeye başlanması, CAE'nin önlenmesi adına bir dönemin başlangıcını oluşturmuştur. Asepsi ile antisepsi alanındaki gözlem ve önerileriyle Joseph Lister, sterilizasyon çalışmalarıyla Robert Koch ve Ernst Von Bergmann, ellerini hipoklorit solüsyonuyla yıkaması sonrası fark ettiği puerperal sepsisteki düşüşle Ignaz Semmelweis, lastik eldiven kullanmasıyla William Stewart Halsted, antibiyotik çağını başlatan Paul Ehrlich ve penisilinle büyük katkı sağlayan Alexander Fleming, problemin önlenmesi için önemli katkılar sunmuşlardır (Andsoy, 2010, Gastmeier, 2020).

CAE'ye neden olan mikroorganizmaların bulaşması; hastadan hastaya değişkenlik göstermekle birlikte; hastane personeli ve cerrahi ekip ve ekipman, ameliyathane ortamı, yapılan cerrahi girişim, yaranın mikro çevresi, cerrahi aletler, kontamine

antiseptik solüsyonlar, yarayı kapatmak için kullanılan suture materyallerinden havalandırma sistemine kadar uzanan etkenlerin geniş çerçevede ele alınması, denetlenmesi ve kontrol edilmesi ile azaltılabilir. Günümüzde modern profilaksi, ameliyathanelerde kullanılan malzemelerin antibakteriyel özellikli olanların tercih edilmesi ve cerrahi ekibin hastaları bütüncül yaklaşım ile tedavi uygulamaları, CAE'nin önlenmesinde kilometre taşlarının en önemlilerini oluşturmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere ve uygulamalara karşın, CAE cerrahi girişimlerde ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan birisi olmaya devam etmektedir (Andsoy, 2010).

CAE bir ameliyatın (prosedür) ardından ilgili insizyon yeri, organ veya boşlukta gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda yer alan enfeksiyonlar; hasta ameliyat olmasaydı gelişmeyecek olan ve bu nedenle mutlaka sağlık hizmeti ile, dolayısıyla yapılan ameliyatla, ilişkilidir. CAE gelişimine ait risk faktörleri; ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında verilen sağlık hizmeti ile ilişkili olabilmektedir. CAE'ler diğer sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Ancak olmazsa olmaz risk faktörü ameliyatın kendisidir. Diğer bir ifade ile vurgulanacak olursa eğer ameliyat yoksa CAE de yoktur. Ameliyat sonrasında kaza, düşme, uygunsuz duş alımı gibi durumlar sağlık hizmetinden çok hastanın kendisine bağlı olmasına rağmen, cerrahi girişim ve bağlı süreçlerde (cerrahi girişim öncesi ve sonrasıyla) enfeksiyon oluşması durumunda CAE olarak kaydedilir. Örneğin; herhangi bir cerrahi girişim sonrasında hastanın taburculuğu sırasında CAE olmayan bir hasta, taburculuğu sonrası yara bakımı ile ilgili önerilere uymuyor ve bu nedenle operasyon yerinde enfeksiyon gelişirse; bunun sağlık hizmeti ile ilişkili olmadığı düşünülüp CAE olarak değerlendirilmemesi doğru değildir. Hastada çoklu risk faktörlerinin olması ve sağlık kurumlarını çatısının dışında gelişmesi, enfeksiyonların sağlık hizmeti ilişkili olmasına engel teşkil etmez. Burada temel esas, hastada gelişen enfeksiyonun, eğer ilgili cerrahi operasyon yapılmamış olsaydı gelişmeyecek durumda olmasıdır (HSGM (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü)) (Hekimoğlu ve Batır, 2018).

Cerrahi hastasında en sık karşılaşılan ölüm ve ikincil majör hastalık kaynağını oluşturan nedenin ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlar olması tez çalışmasının önemini ve etkisini arttırmaktadır (Andsoy, 2010).

Özellikle YBÜ’de (Yoğun Bakım Üniteleri) yatan, öncesinde pnömoni hikayesi bulunmayan ve entübasyonu takip eden 48-72 saat sonra gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları, VİP (Ventilatör İlişkili Pnömoni) olarak tanımlanmaktadır (Ek Tablo A.1.). YBÜ’de sıklıkla yaşanan ciddi bir enfeksiyon olup orofarengeal kolonizasyon, ETT’lere bağlı üst solunum yollarının ve diğer savunma sistemlerinin etkinliğinin ortadan kaldırılması, öksürük refleksinin azalması, siliyer fonksiyonların bozulması, makrofaj fonksiyonların azalması, hipoksi, üremi, malnütrisyon, ventilasyon ve perfüzyon dengesizliği, endotrakeal aspirasyonların yetersiz yapılması ve ventilatör tedavisinde kullanılan cihazlar yoğun bakımlarda VİP patogeneğinde rol oynamaktadır. Yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mortalite oranının yüksek olması, hastanede kalış süresinin uzaması ve hastane maliyetlerindeki ciddi artış ile diğer nozokomiyal enfeksiyonlardan önemli ölçüde ayrılır (Tağrikulu ve diğ., 2016).

Tez çalışmasında nozokomiyal enfeksiyon sebeplerinde öncelikli olarak yer alan cerrahi girişim öncesi ve sonrasında özellikle CAE ve VİP gelişiminde etkili olan, yaygın olarak karşılaşılan bakteri türleri ve materyallerin belirlenmesi; içlerinden seçilecek olanları üzerinde yapılacak olan çalışma sonrasında ilgili materyalde CAE ve VİP’e sebep olan başlıca bakteri türlerinin popülasyonunda azalma göstermesi amaçlanmaktadır. Hedeflenen materyal ve bakteri türüne göre etkili yöntemler değişiklik göstermektedir.

Tez çalışmasının ilk aşamasında yapılan literatür ve sektörel ürün taraması neticesinde CAE ve VİP gelişimine sebep veren başlıca bakteri türleri ve materyaller tespit edilmiştir. Tespitler neticesinde çalışmanın esas çıkış ve motivasyon noktası, kullanımı sonrasında yaygın enfeksiyon gelişimi ve mortalite değerleri ile karşımıza çıkan ETT’lerde antibakteriyel özellik sağlanarak; enfeksiyon riskinin azaltılması, VİP ve VİO (Ventilasyon İlişkili Olay) gelişmesinin de ana etkenlerinden birinin önlenmesi ile CAE ve SHİE azalmasına katkı sağlanabilmesi düşüncesi olmuştur.

Bu kapsam çerçevesinde piyasada mevcut bulunan ETT’ler alınarak incelenmiş ve nasıl antibakteriyel özellik kazandırılabilceği hususunda ön çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, ETT’ler ve sağlık sektöründe kullanılan polimer esaslı pek çok üründe hammadde olarak medikal PVC (Polivinil Klorür) kullanıldığı tespit edilmiştir.

PVC, özellikle granül halinde kullanılan bir hammaddedir. ETT'lerin yanında, oksijen maskesi, konnektörler gibi insan vücudu ile temas halinde olan; nebül setleri, kateterler gibi kan, serum ve sıvı ilaçlar ile temas halinde olan çeşitli medikal ürünlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. PVC'nin medikal ürünlerin yanında farklı sektörlerde yaygın kullanımı mevcuttur.

Bu bilgiler ışığında tez çalışmasının ilerleyen süreci içerisinde ürünler yerine, doğrudan ürünlerin hammaddesi olan medikal PVC'ye odaklanılarak antibakteriyel özellik kazandırılmaya çalışılmıştır. Bu sayede geliştirilecek hammadde özellikleri ile sadece çalışmanın çıkış noktasında ele alınan ETT'lerin değil, yukarıda bahsi geçen ürünlerden uygun olanları içinde antibakteriyel ürün geliştirilebilmesinin önünün açılabilmesi için katkı sunulabilecektir.

Tez çalışması sonucunda geliştirilmiş olan antibakteriyel özellikli medikal PVC'nin sanayide kullanımı ile geliştirilebilecek ürünlerin kullanılması durumunda; başta VIP ve CAE olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonların bütün gruplarında riskin azalması sağlanabilir. Bunun sonucu olarak da başta mortalite - morbidite azalması olmak üzere, yatış süresinin kısalması, yaşam kalitesindeki hızlı düzelmeye, düşen maliyetler, oluşan iş gücü kaybının engellenmesi yanında nozokomiyal enfeksiyonların önemli etkilerinin önlenmesine katkı sağlanabilir.

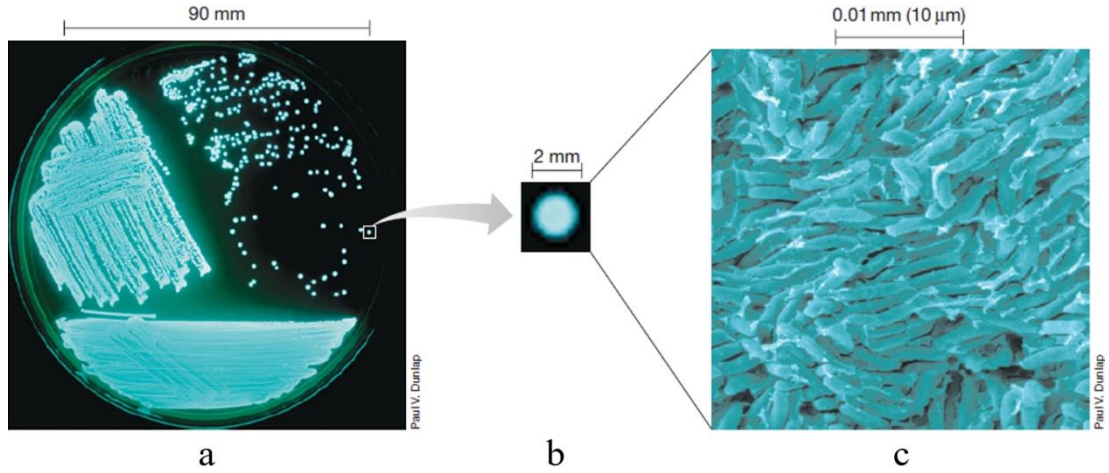


## 2. SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR VE HEDEF BAKTERİ SEÇİMİ

### 2.1. Bakteriler: Taksonomi, Önemli Tanımlar ve Çeşitli Aktiviteleri

Aristoteles'in zamanından beri, bilim adamları canlı organizmaları görünüşlerine ve davranışlarına göre anlamlı bir şekilde adlandırmaya ve sınıflandırmaya çalıştılar (Engelkirk ve diğ., 2019). Bununla birlikte "Taksonomi Bilimi" ortaya çıkmıştır. Grekçe "*taksis*" (düzenleme) ve "*nomos*" (yasa) sözcüklerinden türetilmiş olan taksonominin birbirleriyle ilişkili 3 alt çalışma dalı mevcuttur. Bu dallar birbiri ile ilişkili olmakla birlikte birbiri ile karıştırılan ve birbirinden farklı alanlar olan sınıflama (klasifikasyon), adlandırma (nomenklatür) ve tanımlamadır (identifikasyon). Sınıflandırma organizmaların taksonomik gruplara ayrılmasıdır. Bakterilerin sınıflandırılması, deneysel ve gözlemsel teknikler gerektirir; bunun nedeni, yeterli bir takson tanımlaması için biyokimyasal, fizyolojik, genetik ve morfolojik özelliklerin gerekli olmasıdır. Adlandırma, bir organizmanın özelliklerine göre tıp uzmanlarınca uluslararası tanınmış kurallara göre adlandırılmasını ifade eder. Tanımlama, sınıflama tablosunun uygulamada kullanımını sağlamaktadır: 1.) İstenen organizmaları istenmeyenlerden ayırmak, 2.) Bir klinik ortamda bir kültürün özgünlüğünü veya özel özelliklerini doğrulamak ve 3.) Bir hastalığın etken maddesinin izole edilmesi ve tanımlanması. Tanımlama tabloları; bazı benzer özellikler gösterebilir de sınıflandırma tabloları ile bire bir aynı kavram değildirler. Tanımlama tablolarının oluşturulabilmesi için; öncesinde organizma grubunun sınıflandırılması yani diğer organizmalardan farkları olduğu ortaya konulması gereklidir (Morse ve diğ., 2013a).

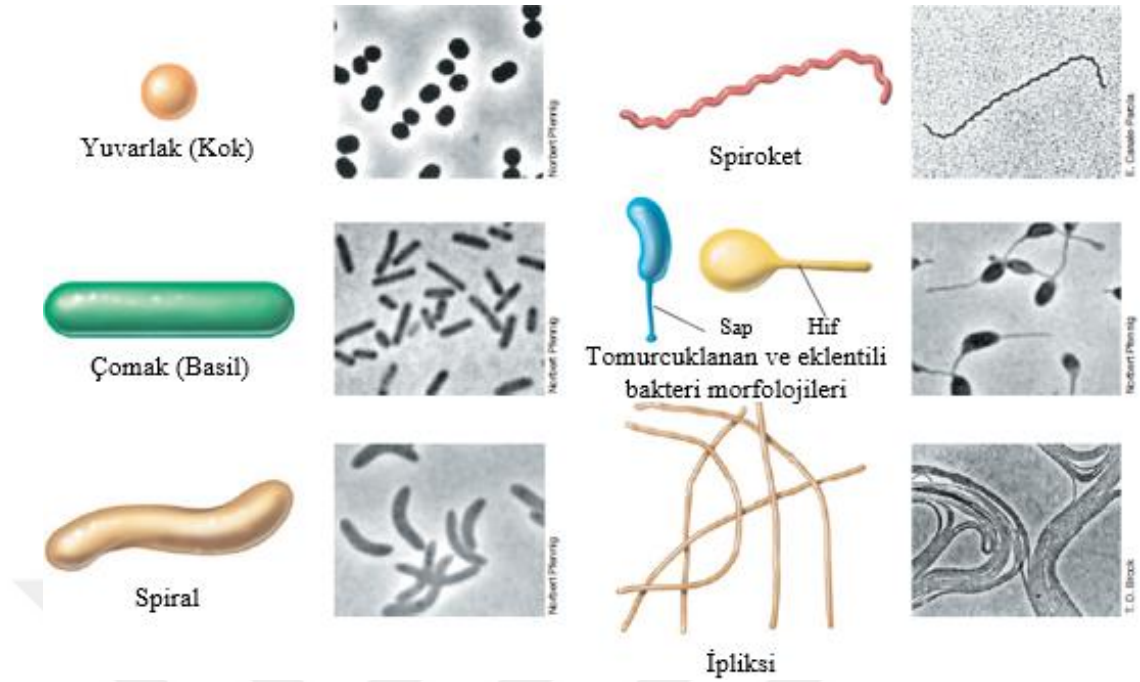
Bakteriler geçmişten günümüze; makroskopik ve mikroskopik görünüşleri, üreme özellikleri, metabolik ve antijenik özellikleri, genotipleri gibi pek çok farklı özelliğe göre sınıflandırılmışlardır (Şimşek, 2014). Gelecekte de bakterilerin şu an için bilinmeyen özellikleri keşfedildikçe farklı sınıflandırma tipleri ortaya çıkacaktır. Şekil 2.1'de bakterilerde makroskopik ve mikroskopik görünüm örnekleri verilmiştir.



Şekil 2.1. Bakterilerde makroskobik ve mikroskobik görünüm örnekleri (Madigan ve diğ., 2011)

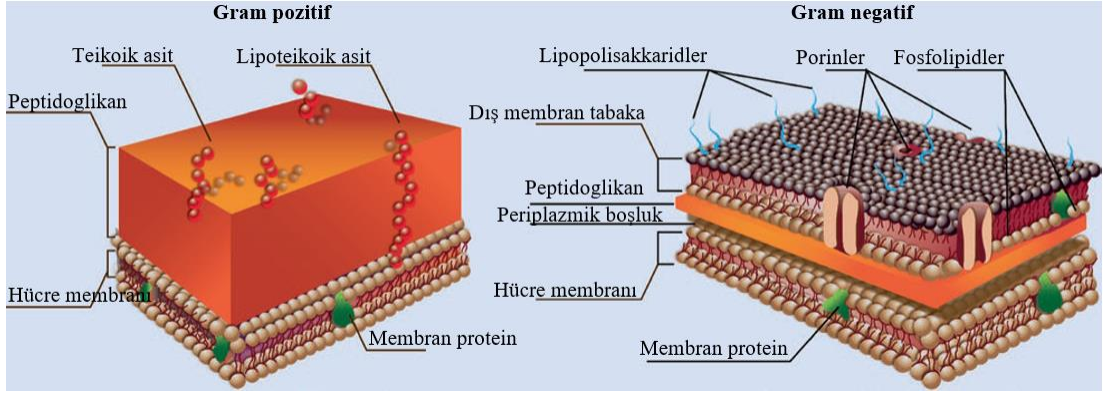
Hollandalı bir tüccar ve amatör bir mercek yapımcısı olan Antony van Leeuwenhoek (1632-1723), iki metal arasına yerleştirilmiş bikonveks mercekten oluşan büyütme aleti ile yaptığı çeşitli incelemelerde 200X'den fazla büyütme elde etmiş ve bu sayede mikroskobik canlılar dünyasını bulmayı başarmıştır. Kendisi mikrobiyolojinin kurucusu olarak anılmıştır (URL-3). Şekil 2.1.a'da laboratuvar kültüründe petri içerisine yetiştirilen *Photobacterium* bakterilerine ait biyoluminesan (ışık yayan) kolonileri görülmektedir. Şekil 2.1.a'dan alınan tek bir kolonide (Şekil 2.1.b) 10 milyondan ( $10^7$ ) fazla ayrı hücre bulunabilmektedir. Bu durum Şekil 2.1.c'de verilen (*Photobacterium* hücrelerinin) elektron mikrografisinin taranması ile gösterilmektedir (Madigan ve diğ., 2011).

Makroskobik olarak bakterilerin üremesini sağlayan besiyerlerinde oluşturdukları şekil, koku, boyut ve renk değerlendirilirken mikroskobik olarak bakterinin büyüklük, şekil ve görünümünü (kok, basil veya spiral) içeren özellikleri (Şekil 2.2.) ile Gram boyanma yeteneği temel ayırım özellikleridir (Şimşek, 2014). Şekil 2.2.'de farklı bakteri örneklerinin temsili hücre morfolojileri ve örnek faz kontrast görüntüleri verilmiştir. Kok (yuvarlak), *Thiocapsa roseopersicina* (Tek Hücre Çapı  $\approx 1,5 \mu\text{m}$ ); rod (çubuk), *Desulfuromonas acetoxidans* (Çap  $\approx 1 \mu\text{m}$ ); spirillum (spiral), *Rhodospirillum rubrum* (Çap  $\approx 1 \mu\text{m}$ ); spirochete (spiroket), *Spirochaeta stenostrepta* (Çap  $\approx 0,25 \mu\text{m}$ ); budding and appendaged (tomurcuklu ve ekli), *Rhodomicrobium vannielii* (Çap  $\approx 1,2 \mu\text{m}$ ); filamentous (filamentöz=ipliksi), *Chloroflexus aurantiacus* (Çap  $\approx 0,8 \mu\text{m}$ ) (Madigan ve diğ., 2011).

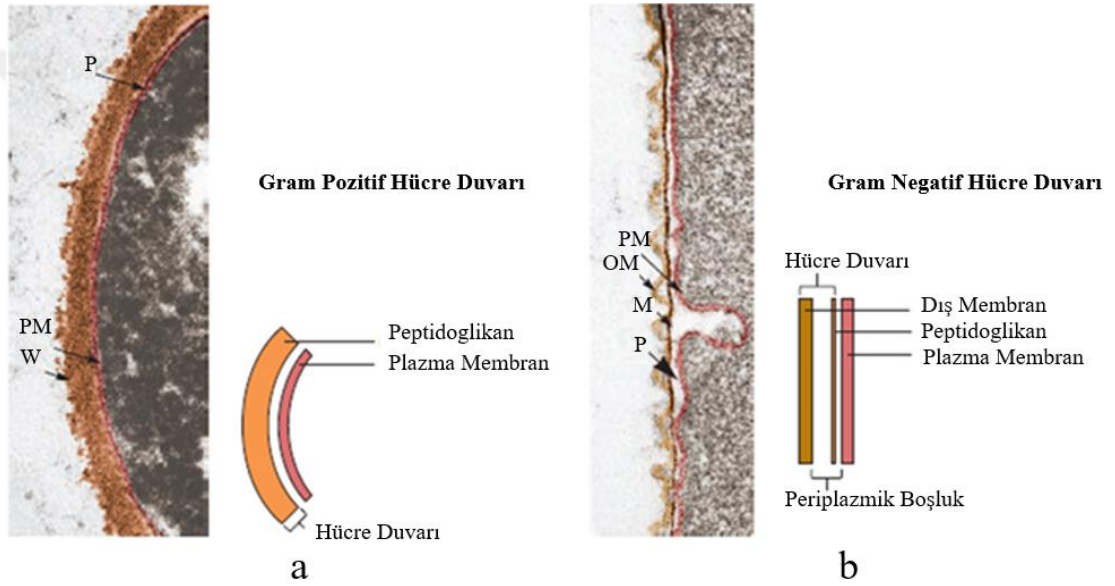


Şekil 2.2. Bakterilerde farklı hücre morfolojileri (Madigan ve diğ., 2011)

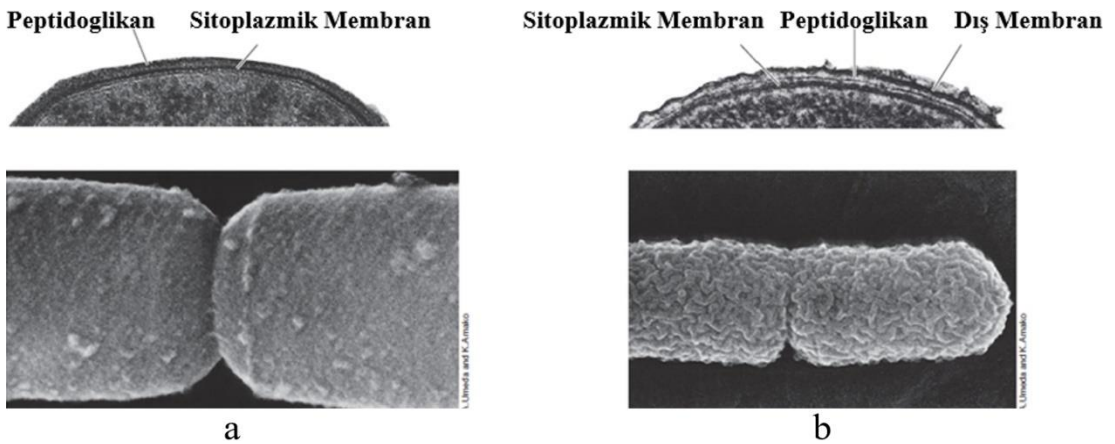
Bakterilerin takson sınıflamasında dikkate alınan ve önemli özelliklerden biri de Gram boyama işlemine verdikleri yanıttır. Gram boyaması ilk kez 1884'te Danimarkalı, "Hans Christian Joachim Gram" tarafından geliştirilmiştir (Cengiz, 2004a, Mamal Torun, 2011). Gram boyama işlemi ile ayırt etme özelliğinin temelinde hücre duvarlarındaki yapısal farklılıklar yatmaktadır (Morse ve diğ., 2013b). Şekil 2.3., 2.4.'te Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapılarıyla ilgili bilgi verilmiştir. Şekil 2.5.'de hücre duvarı yapı örneklerine ait TEM (Taramalı Elektron Mikroskobu (English: Scanning Electron Microscope (SEM)) Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında peptidoglikan (mukopeptid) tabakası daha kalındır. Gram pozitif bakteriler hücre duvarında teikoik asit bulunmaktadır. Buna karşın Gram negatif bakterilerin hücre duvarı ise lipopolisakkaritten oluşmuştur. Gram boyama işleminde kullanılan, kristal viyole ile lugol bakterilerin hücre duvarından geçerek, bakterileri boyar. Kullanılan boyalar Gram pozitiflerde, hücre çeperinden zor ayrılan bileşikler yaparlar ve alkol uygulandığında kristal viyole ile boyanarak kazandığı mor rengi kaybetmezler. Gram negatif bakterilerin ise hücre çeperinde bulunan lipitler, alkolle çözünürler ve bakteri hücrelerindeki boya dışarı atılır. Daha sonra kullanılan safranin gibi diğer boyalar ile boyanarak pembe-kırmızı tonlarında ayırt edici farklı renkler oluştururlar (Cengiz, 2004b). Gram boyama ayırt edici ve sık kullanılan bir yöntem olsa da farklı boyama yöntemleri de mevcuttur.



Şekil 2.3. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde yüzey organizasyonu (Maresso, 2019)



Şekil 2.4. a.) Gram pozitif, b.) Gram negatif hücre duvarları (Morse ve diğ., 2013b)



Şekil 2.5. a.) Gram pozitif, b.) Gram negatif hücre duvarları TEM görüntüleri (Hücre genişlikleri yaklaşık 1 µm) (Madigan ve diğ., 2011)

Bakterileri sınıflandırmanın diğer bir yöntemi olan üreme ve metabolik özellikleri ile sınıflandırılırken; aerop veya anaerop ortamda varlıklarını sürdürebilmeleri, özel besin maddesi gereksinimleri (bazı karbonhidratları fermente etmesi veya C kaynağı olarak farklı maddeleri kullanması gibi), son metabolik özellikleri (alkol, asit gibi) ve kendi bünyelerinde barındırdıkları enzimler gibi (Örnek: Stafilokoklardaki katalaz enzimi) benzerlerinden ayrılmasını sağlayan nitelikleri ile değerlendirilmektedirler. Bakterilerdeki spesifik antijenleri tespit edebilen antikorların kullanılması ile de bazı bakteriler antijenik özelliklerine göre de tiplendirilebilmektedir. Bu tiplendirme yöntemi için serotiplendirme terimi kullanılmaktadır. Genotipik yöntemler ile ayırmada ise özetle, karakteristik DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) dizileri tespit edilerek sınıflandırılma yapılmaktadır (Şimşek, 2014).

Sınıflandırılmada olduğu gibi bakterilerin isimlendirilmesinde de bazı özellikler ön plana çıkmaktadır. Genellikle kendisine ait bir özelliği, oluşturduğu hastalığı ya da hastalığın görüldüğü coğrafi bölgeyi veya etkeni ilk tanımlayan kişinin adını alan bakteri türleri mevcuttur. Örneğin; *Staphylococcus* üzüm salkımı dizilişle, *Haemophilus* bakterinin kan sever özelliği, *Mycobacterium tuberculosis*, tüberküloz hastalığını oluşturması ile ilişkili olarak adlandırılmışlardır (Şimşek, 2014).

18. yy.'da İsviçreli bilim adamı Carolus Linnaeus tarafından önerilen ikili isimlendirme sistemi bakterilerin sistematik olarak sınıflandırılmasının temel taşı olarak kullanılmaktadır. İki terimli sistemde, her organizmaya iki isim verilir (Örneğin, insanlar için *Homo sapiens*). İlk isim cins (veya çoğul olarak cinslere aittir) ve ikinci isim ise taksonomide cins adını takip eden ve küçük harfle yazılan özel tanımlayıcı olup (Örneğin: *Escherichia coli*'de coli kolon ile ilgili demektir.) 1. ve 2. isimler birlikte tür olarak adlandırılır. Genellikle cinslere ve türlere yazılı atıfta bulunulduğundan, dünya çapındaki biyologlar bu isimleri ifade etmek için standart bir yöntem benimsemiştir. Cinsi ifade etmek için, kelimenin ilk harfini büyük yazılır. Tüm kelimenin altını çizili veya italik yapılır. Türleri ifade etmek için, cins adının ilk harfini büyük yazılır. Kısaltma kullanılacaksa cins, sıklıkla tek harfli bir kısaltma ile belirtilir. Örnek: *Escherichia coli* için *E. coli* kısaltması kullanılır. Burada, *E. coli* türü gösterir. Tek bir tür için kısaltma yapılmak istendiğinde "sp." birden fazla türü belirtmek için "spp." kısaltması kullanılır (Engelkirk ve diğ., 2019).

Tablo 2.1. Takson sınıflaması rütbeleri (Morse ve diğ., 2013a)

Rütbe Adı	Örnek
Alem (Kingdom)	Prokaryotae
Bölüm (Division)	Gracilicutes
Sınıf (Class)	Scotobacteria
Takım (Order)	Eubacteriales
Familya (Family)	Enterobacteriaceae
Cins (Genus)	<i>Escherichia</i>
Tür (Species)	<i>coli</i>
Alt Tür (Subtype)	<i>Escherichia coli</i> O157:H7

Tablo 2.1.'de *E. coli* bakterisine ait örnek bir sınıflandırma tablosu verilmiştir. Bakteriler için uygun bilimsel isimlere ek olarak, stafilokoklar (*Staphylococcus* türleri için), streptokoklar (*Streptococcus* türleri için), klostridya (*Clostridium* türleri için), psödomonaslar (*Pseudomonas* türleri için), yaygın olarak kullanılan tanımlayıcılardır (Engelkirk ve diğ., 2019).

Bakteriyel sınıflandırma için evrensel olarak kabul görmüş bir sınıflandırma mevcut değildir. Bu konuda “Bergey’in Sistematik Bakteriyoloji Rehberi - Uluslararası Sınıflandırma” (*Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology-International Classification*) sistemi oldukça kapsamlıdır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bergey’in sınıflandırma sisteminde ana gruplarda Gram reaksiyonu, spor oluşumu gibi önemli özelliklere yer verilmektedir. Cins ve türler ayrılırken, fermantasyon reaksiyonları, beslenme ihtiyaçları vb. özellikler dikkate alınmaktadır (Şimşek, 2014). Diğer önemli bir sınıflandırma sistemi ise tıpta önemli başlıca bakteri ailelerini öne çıkaran hastalık yapan cinsleri ele almaktadır (Özbakkaloğlu, 2004).

Tablo 2.2.'de bakteriler, antibakteriyel malzeme ve sistemler ile ilgili olarak temel ve önemli tanımlamalara yer verilmiştir. Bu tanımlamalar bakterilerin yaşam döngüsü ve bertarafı ile ilgili sıklıkla kullanılmaktadır.

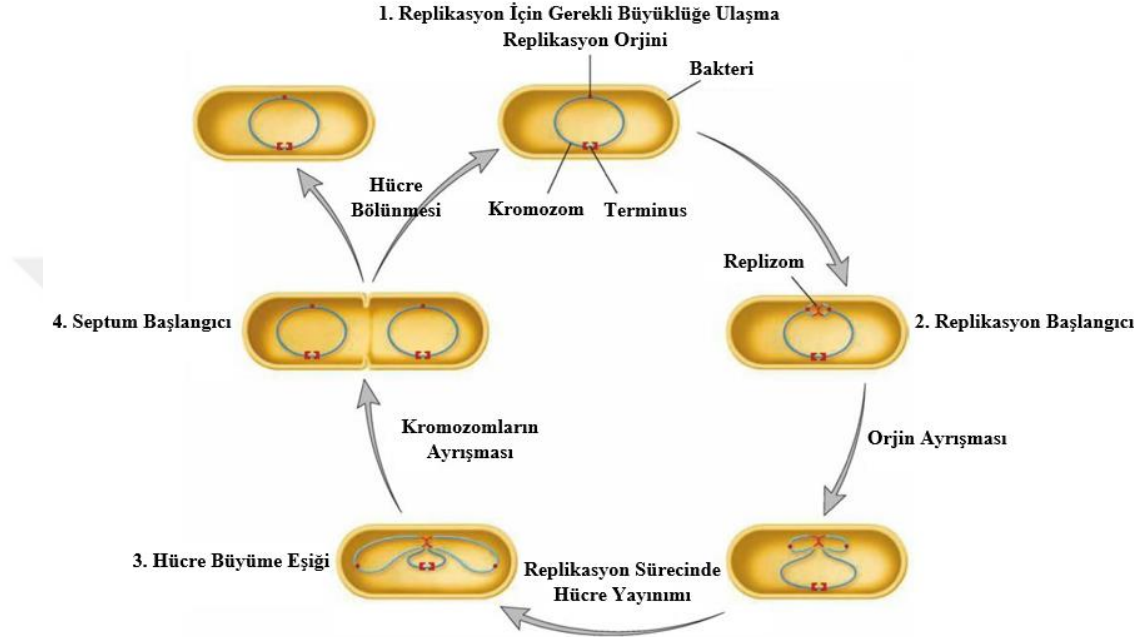
Tablo 2.2. Bakteriler, antibakteriyel malzeme ve sistemler ile ilgili önemli tanımlar (Morse ve diğ., 2013c)

Tanım	Açıklama
Biyosid	Fiziksel ve kimyasal etmenler olup mikroorganizmaları inaktive ederler. Kimyasal biyositler arasında; hidrojen peroksit, alkoller, ağartıcı, sikloheksimid, ve fenoller ve fiziksel biyositler arasında ısı ve radyasyonlar bulunur. Biyositler daha dar bir antimikrobiyal aralığa sahip olan anti-enfektiflerin aksine geniş spektrumludurlar.
Bakteriyostatik	Bakteri çoğalmasını baskılama yeteneğine sahip biyositler için kullanılmaktadır. Eken maddenin ortamdaki uzaklaşması durumunda çoğalma devam eder. (“Fungistatik” terimleri ve “Sporostatik”, mantarların ve sporların büyümesini engelleyen biyositleri ifade eder.)
Bakterisidal	Bir biyositin bakterileri öldürebildiği özelliğe atıfta bulunan bir terimdir. Bakterisidal etki, bakteriyostatik etkiden farklı olarak geri dönüşümsüzdür (yani, "öldürülen" organizma, (ajanla temastan sonra) ajan ortamdaki çıkarıldıktan sonra dahi artık çoğalamaz).
Sterilizasyon	Bir yüzeyi veya ürünü bakteriyel sporlar dahil olmak üzere bütün organizmalardan arındırmak için yapılan fiziksel ve kimyasal işlemler için kullanılmaktadır. Farklı yöntemleri (kuru ısı, buhar basıncı vd.) mevcuttur.
Dezenfektanlar	Bir ürün ya da yüzey üzerinde ya da üzerinde bulunan canlı mikroorganizmaların ya da biyolojik yükün sayısının azaltılmasını veya daha önce belirtilen bir seviyeye indirmek için kullanılan ürünler ya da biyositlerdir. Dezenfektanlar illa sporisidal olmak durumunda değildir. Ancak sprostatiktir etki ile çimlenmeyi veya aşırı büyümeyi inhibe ederler.
Septik	Canlı dokularda veya ilişkili sıvılarda patojenik mikropların varlığını ifade etmektedir.
Aseptik	Hastalandırıcı mikroorganizmaların bulunmadığını ya da bunu sağlayan yöntemleri ifade etmektedir.
Antiseptik	Canlı doku (Örnek: Cilt) veya biyolojik sıvılar (Örnek: Mukozal sekresyonlar) içindeki veya üzerindeki mikroorganizmaları yok eden ya da üremelerini baskılayan biyositler ya da ürünler için kullanılmaktadır.
Koruma (Preservation)	Farmasötikler ve gıdalar da dahil olmak üzere içeriği belirli ürünlerdeki mikroorganizmaların çoğalmasının önlenmesi.
Antibiyotikler	Seçilmiş bakterileri, inhibe eden veya yok eden, doğal olarak oluşan ve sentetik olarak üretilmiş organik bileşiklerdir. Düşük konsantrasyonlarda etki göstermesi en önemli seçici etkenlerdendir.

Tez çalışmasının deneysel sürecinin farklı disiplinler tarafından da anlaşılabilmesi için bakteri morfolojisi, yaşam döngüsü ve yaşamsal gereksinimleri hakkında gerekli diğer temel bilgiler şu şekildedir. Bakteriler prokaryotik hücre yapısına sahip canlılardır. Organel ihtiva etmezler. Bütün fonksiyonlar sitoplazmada veya sitoplazmik zar da gerçekleşmektedir. Bakterilerin hücre duvarlarında bulunan peptidoglikan tabaka ökaryotik hücrelerde yer almaz. *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* türleri haricinde bütün serbest yaşayan bakterilerde hücre duvarı mevcuttur. Hücre duvarı, bakterileri düşük ozmotik basınç gibi dış çevre koşullarından koruyarak hücrenin şeklini muhafaza etmektedir. Hücre duvar yapıları bakterilerin Gram boyanma özelliklerine göre farklılıklar göstermesine rağmen hem Gram pozitif hem de Gram negatif boyanma özelliğine sahip bakteri türlerinde hücre duvarına sağlamlık katan peptidoglikan tabaka yer almaktadır. Hücre duvarının hemen altında bakteri hücresi için hayati öneme sahip sitoplazmik zar veya plazma zarı olarak bilinen narin bir yapı yer almaktadır. Sitoplazmik zar; protein, karbonhidrat ve lipidlerden oluşmaktadır. Bakteri hücresinin metabolik aktivitesi için gerekli olan çeşitli enzimatik aktivitelerde plazma zarı rol oynamaktadır. Plazma zarının iç ve dış zarları arasındaki boşluk periplazmik aralık olarak tanımlanır. Burada yer alan jel benzeri madde, Gram negatif bakterilerde kolaylıkla görülebilen ve bakteriyel metabolik aktiviteden sorumlu pek çok enzim ve proteinin kaynağını durumundadır. Sitoplazmik zarın içinde sitoplazma yer alır ve bakterilerin sitoplazması içerisinde protein sentezinden sorumlu ribozomlar yer almaktadır. Ayrıca bazı bakteri türlerinde sitoplazma içerisinde plazmidler ve farklı karakteristik yapılar bulunabilmektedir. Bazı bakteri türlerinde bakteriyi fagositozdan koruyan kapsül yapıları bulunmaktadır. Kapsüllü bakteriler nispeten daha virülan olup, ciddi akut enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Kapsül bazı bakteri türlerinde protein yapıdayken bazılarında polisakkarit yapıda olabilmektedir. Bakteriler, gıda bulabileceği bir ortama gitmek ya da kendisi için ölümcül ve toksik olabilecek ürünlerin olduğu ortamlardan uzaklaşmak için gövde hareketlerini veya sahip oldukları kirpik adı verilen yapıları kullanmaktadırlar. Kirpikler dışında bakterilerde fimbria adı verilen küçük filamentöz yapılarda bulunabilmektedir. Fimbrialar, bakterilerin hücrelere tutunmasına yardımcı olup insan hücrelerine invazyonu ve hücre içi penetrasyonunda görev almaktadırlar. Ayrıca önemli bir görevi de bakteriler arasında gen aktarımdan sorumlu olmalarıdır. Sporlar, bakterilerin zorlu dış ortamlarda canlılığını sürdürmesini sağlayan yapılardır. Sıcaklığa, kuruluğa, pek çok



kimyasala ve besin eksikliğine veya yokluğuna oldukça dayanıklı yapıları vardır. Sporlar bakterilerde üreme elemanı değildirler. Bakterilerin üremesi, kütsel olarak kritik düzeeye ulaşınca hücre bölünmesi ile gerçekleşmektedir. Bakteri replikasyonunda, koordineli bir süreçte birbiri ile aynı iki yavru hücre oluşmaktadır (Şimşek, 2014). Şekil 2.6.'da bu sürecin farklı aşamaları yer almaktadır.



Şekil 2.6. Bakterilerde replikasyon aşamaları. *E. coli* örneği (Willey ve diğ., 2014)

Hücre döngüsünün başlatılması, bir hücrenin kütsesindeki artıştan kaynaklanır. Başlangıç sonrası DNA replikasyonları ilerledikçe, yeni sentezlenen kromozomlar kutuplara doğru hareket eder ve hücrenin uzunluğu artar. Hücre belirli bir uzunluğa (eşik uzunluğuna) ulaştığında, septum oluşumunun başlatılması tetiklenir ve sitokinez meydana gelir, her biri bir kromozom devralan iki yavru hücre üretir. Hızla büyüyen kültürlerde (yaklaşık 20 dakikalık nesil süreleri), orijinal hücrenin bölünmesi tamamlanmadan önce DNA replikasyonunun ikinci ve üçüncü turları başlatılır (Willey ve diğ., 2014). Bir bakterinin bölünebilecek hale gelebilmesi için geçen zamana, bölünme zamanı denilmektedir ve bakteri türlerine göre farklılık göstermektedir. Bakterilerin gelişebilmesi için, başta DNA sentezinde gerekli nükleotidler olmak üzere bakteri komponentlerinin sentezlenmesini sağlayabilecek düzeyde metabolit olması gerekmektedir (Şimşek, 2014). Metabolitler bakterilerin metabolizma sonucu ortaya çıkan ürünlerdir. Bakterilerin metabolizma faaliyetleri için ihtiyaç duydukları temel ve genel gereksinimleri Tablo 2.3.'te verilmiştir.

Tablo 2.3. Bakterilerin ihtiyaç duydukları temel maddeler ve kullanımları (Şimşek, 2014)

İhtiyaç		Kullanım
1	Su	En önemli gereksinim olup, bütün besinlerin hücelere giriş ve atık ürünlerin bertarafında görev almaktadır. Metabolik reaksiyona katılır. Protoplazmanın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.
2	C, N Kullanımları, Enerji Kaynakları	C ve N kullanımlarına göre bakteriler 2 ana gruba ayrılmaktadırlar. <b>Ototroflar:</b> Atmosferik CO <sub>2</sub> ve N'u kullanabilen bakterilerdir. <b>Heterotroflar:</b> Organik bileşikleri C ve enerji kaynağı olarak kullanım gereksinimi gösteren bakterilerdir.
3	İnorganik Tuzlar	Belirli enzimatik sistemler için zorunlu olan eser elementleri sağlama ve ozmotik düzenlemede görev almaktadırlar. Anyon olarak- PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> ve SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> Kation olarak Na, K, Mg, Fe, Mn, Ca tuzları görev yapmaktadır.
4	Büyüme Faktörleri	Birçok patojenik tür büyümeleri için büyüme faktörleri olarak bilinen; vitaminler, pürinler, pirimidinler, amino asitler ve türevleri kilit maddelere ihtiyaç duymaktadırlar.
5	Gaz Gereksinimleri	Bakteriler O <sub>2</sub> gereksinimlerine göre 4 gruba ayrılmaktadırlar. - Zorunlu ve mutlak aeroplara: O <sub>2</sub> varlığında üreyebilirler. - Mikroaerofilikler: Düşük O <sub>2</sub> konsantrasyonlarına ihtiyaç duyarlar. - Zorunlu ve mutlak anaeroplara: Yalnızca O <sub>2</sub> olmadığında üreyebilirler. - Fakültatif aneroplara: O <sub>2</sub> varlığında veya yokluğunda üreyebilirler. Bakteriler ayrıca üremeleri için CO <sub>2</sub> 'e ihtiyaç duymaktadırlar. Pek çok bakteri için metabolik faaliyetleri sırasında ürettikleri CO <sub>2</sub> yeterli olurken <i>Neisseria</i> gibi bazı bakteri türleri ekstra CO <sub>2</sub> 'e ihtiyaç duymaktadır.
6	pH	Patojen bakterilerin pek çoğunun üremeleri için ideal pH değeri 7,2-7,6 aralığıdır (Nötral veya Hafif Alkali). pH 6'nın altında ve pH 7,8 değerinin üzerindeki ortamlarda üreme sınırlı olup genellikle pH değeri pH 5'in altında ve pH 9'un üzerinde olan ortamlarda üreme durmaktadır.
7	Sıcaklık	Bakteri türüne göre optimum sıcaklık aralığı değişmekle birlikte ( <i>Campylobacter jejuni</i> için 42 °C, <i>Yersinia pestis</i> için 30 °C) pek çok bakteri vücut sıcaklığında (37 °C) üreyebilmektedir.

Tablodaki temel gereksinimler uygun üretim ortamlarında bulunduğunda bakterilerin üretimi mümkün olabilmektedir. Bakteriler deneysel çalışmalar için in vivo ve in vitro ortamlarda çoğaltılabilmektedir (Şimşek, 2014).

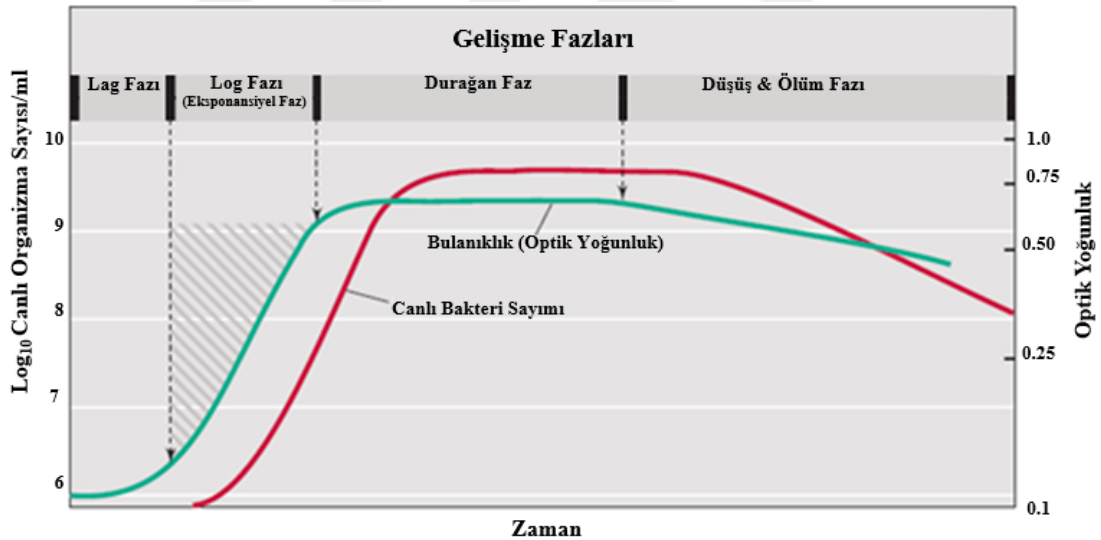
Bakterilerin çoğaltılması, saf olarak elde edilmesi ve biyokimyasal özelliklerinin incelenebilmesi ile biyolojik ürünlerinin elde edilebilmesi için kullanılan cansız ortamlara "besiyeri" adı verilmektedir. Bakterilerin besiyerinde üretilme işlemine "kültür yapma", üretilen mikroorganizmaya da "kültür" adı verilmektedir. Tek bir mikroorganizma türü üretilen kültürler "saf kültür" denilmektedir. Tüm özellikleri bilinen saf kültüre "suş veya köken", üretimi yapılan örneğe "inokulum", yapılan işleme de "inokülasyon" adı verilmektedir. Bakteri üretimi sonucu koloni oluşumu saf kültür üretiminin ilk adımıdır. Koloni oluşturabilmek için ise besiyerinin katı olması önemlidir. R. Koch ve arkadaşlarının besiyerlerini katılaştırmak için jelatin kullandığı fakat 28 °C'de jelatinin erimesi sebebiyle inkübasyon için uygun ortam olmadığını tespit ettikleri ve bu sonucu aldıktan sonra R. Koch'un asistanı olan Hess'in eşinin önerisiyle 1881 yılında agar agarı denedikleri ve kullanmaya başladıkları bildirilmiştir. Agar agar denizlerde yetişen Gelidium, Eucheuma, Phylophora ve Pterocladia gibi yosunlardan elde edilen ve temel olarak beta galactopyranose birimlerinden oluşan uzun zincirli bir polisakkarid yapıda kuru lif veya toz maddeden oluşur. Suyla yapılan muamele sonucunda şişer, 95-96 °C'de sıvılaşabilme ve 39-42 °C'de katılaşabilme özelliklerine sahiptir (Bozkurt, 2004). Günümüzde hala farklı formları besiyerleri katılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır.

İn vivo ortam olarak ise döletli yumurta, doku kültürleri ve deney hayvanları kullanılmaktadır (Bozkurt, 2004, Şimşek, 2014). Besiyerleri amaçlarına göre tüp, petri, şişe gibi farklı şartlarda saklanıp kullanılabilir. Besiyerleri kullanım amaçlarına göre farklı gruplara ayrılabilir. Tablo 2.4.'te besiyerlerinin farklı amaçlarla kullanımları genel üretim besiyerleri ve özel besiyerleri olarak 2 ana grup altında incelenmeye çalışılmıştır. İki ana grup arasındaki temel fark şu şekildedir: Genel üretim besiyerleri; insan ve hayvanlar için patojen olabilen pek çok bakterinin üretilmediği, rutin laboratuvar çalışmalarında kullanılan besiyerler iken özel besiyerleri; üremesinde güçlük olan bakteriler için de tercih edilen, belirli bir bakteri grubunun üremesine olanak sağlarken, diğer bakterilerin üremesini engelleme özelliğine sahip besiyerlerdir (Şimşek, 2014).

Tablo 2.4. Besiyerlerinin amaca yönelik gruplandırılması (Şimşek, 2014)

<b>Genel Üretim Besiyerleri</b>	
<p>Rutin laboratuvar çalışmalarında kullanılan insan ve hayvanlar için patojen olabilen pek çok bakterinin üretilbildiği besiyerlerdir. Kendi içinde bakteri üretme özellikleri baz alınarak 2'ye ayrılabilirler.</p>	
1.) Temel Besiyerleri & Basit Besiyerleri	2.) Zenginleştirilmiş Besiyerleri
<p>Bakteri üretimi için sık kullanılan ve temel besiyer gruplarıdır. Diğer besiyer gruplarına göre genellikle uygun maliyetlidirler.</p> <p>Örnek: Petonlu su ya da buyyon (et suyu+pepton+tuz). Buyyonun içine agar eklenmesi ile jelöz olarak adlandırılan katı besiyeri elde edilmektedir.</p>	<p>Bakterilerin kolay üremesini sağlarlar. Kan, serum gibi besleyici maddeler ilave edilerek hazırlanmaktadır.</p> <p>Örnek: Sistein ile zenginleştirilmiş çukulatamsı agarda <i>Francisella</i>'nın üremesi.</p>
<b>Özel Besiyerleri</b>	
<p>Belirli bir bakteri grubunun üremesine olanak sağlarken diğer bakterilerin üremesini engelleme özelliğine sahip besiyerlerdir. Üremesinde güçlük olan bakteriler için de tercih edilmektedir.</p>	
1.) Özgül Besiyerleri	2.) Seçici Besiyerleri
<p>Türe özgü besiyerlerdir.</p> <p>Örnek: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>'in üretilmesi için kullanılmakta olan Löwenstein Jensen besiyeri.</p>	<p>Ortamda istenmeyen bakterileri inhibe ederek istenen bakterilerin saptanma oranını arttıran maddeler içerirler. Bunun sağlanabilmesi için sıklıkla antibiyotikler, kimyasal maddeler veya boyalar kullanılmaktadır.</p> <p>Örnek: Gram pozitif bakterilerin üremesini baskılayan kristal viyole içeren MacConkey agar.</p>
3.) Ayırtıcı Besiyerleri	4.) Ayıraçlı Besiyerleri
<p>İçeriğinde bakteriler için ayırt edici maddeler bulunmaktadır. Besiyeri üzerinde bakterilerin görünümünden yola çıkılarak bakterileri tanımlamaya yardımcı olmaktadır.</p> <p>Örnek: Laktoza etkili enterik patojenlerin laktoza etki etmeyenlerden ayrımında kullanılan eosin methylene blue agar besiyeri.</p>	<p>Bakterilerin metabolizma faaliyetlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İçeriğinde test edilmek istenen ayıraçlar (bromtimol mavisi, metil kırmızısı, fenol kırmızısı vb.) ve maddeleri (laktoz, glikoz vb.) barındırırlar. Bakterilerin metabolik faaliyetleri ile besiyerinde indikatör renk değişimine yol açar.</p> <p>Örnek: Triple sugar iron (TSI) agar</p>

Bir bakteri uygun bir besiyerine inoküle edilip uygun sıcaklık, pH vd. koşullarda inkübe edildiğinde kültürde 4 büyüme fazı (Şekil 2.7.) gözlenir. Bu fazlar lag fazı, log fazı, durağan faz ve düşüş (veya ölüm) fazıdır. Lag fazı, inokülasyondan hemen sonrasındır. Hücre boyutunda büyüme, gerekli enzimler ve metabolik ara ürünlerin sentezlendiği fazdır. Bakteri türüne göre 1 ila 4 saat sürmektedir. Log fazında (eksponansiyel faz), hücre bölünmesi en üst düzeydedir. Bakteri sayısı logaritmik olarak çoğalmaktadır. Durağan fazda, besin maddelerinin azalması ve üreme sırasında bakterilerin oluşturdukları toksik maddelerin birikmesi sebebiyle büyüme hızı yavaşlamaktadır. Bu fazda hücre bölünme hızı, hücre ölüm hızına eşitlenmektedir. Düşüş fazında bakteriyel bölünme hızı, ölüm hızından daha yavaştır. Toplam canlı bakteri sayısında düşüşle sonuçlanır (Şimşek, 2014). Şekil 2.7.'de yer alan canlı bakteri sayımı eğrisi, kültürde çoğalabilen hücrelerin miktarını verir. Optik yoğunluk (bulanıklık) hücre sayısındaki artışla birlikte artar. Sıvı bir kültürde ışık saçılımının kantitatif bir ölçüsü olarak değerlendirilmektedir (Madigan ve diğ., 2011).



Şekil 2.7. Bakteriyel bir popülasyon için gelişme fazları (Madigan ve diğ., 2011)

Penisilin keşfi, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ölüm sayısını azaltarak geçen yüzyılda yaşam beklentisini artırmak için önemli bir rol oynamıştır. Bununla birlikte bakteriyel direncin endişe verici artışı, insanlığı antibiyotik öncesi döneme getirmekle tehdit etmektedir (Froes ve diğ., 2020). SHİE'lerin uygun şekilde belirlenmesi, mikroorganizmaların türü, direnç paterni ve antibiyotiklerin doğru kullanımı ilaç direncini azaltmak için gözlemlenmesi gereken önemli noktalar arasındadır (Ahmadizadeh ve Pashazadeh, 2020).

## 2.2. Çalışmada Kullanılan Bakteri Türleri ve Seçilme Sebepleri

Hastane enfeksiyonları, tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bunun yanında uygun önlemler alındığında belirgin bir şekilde azaltılabilen, önlenebilen hastalıklardandır. HE ile mücadele ve takip çalışmalarının temel basamaklarından birisi de iyi ve etkin işleyen sürveyans kayıtları oluşturmaktadır. İyi işleyen, etkin bir HE sürveyans sistemi HE’nin sıklığını ve dağılımını gösterebilmeli, eğilimleri izleyebilmeli, önleyici çalışmaların etkinliğini değerlendirebilmelidir (RSHM, 2010).

Ülkemizdeki yataklı tedavi kurumlarında SHİE’lerin sürveyansı enfeksiyon kontrol hekimleri ve hemşireleri tarafından “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Standartları” kapsamında yürütülmektedir. Sürveyans verileri günlük olarak toplanıp kayıt altına alınmakta, USHİESA (Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı) üzerinden bildirim yapılmaktadır. “Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Standartları” kapsamında yetişkin yoğun bakım üniteleri ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde SHİE’lerin hastaya dayalı sürveyansı yapılmaktadır. İkinci ve üçüncü düzey yoğun bakım ünitelerinde ilave olarak İAİE (İnvaziv Araç İlişkili Enfeksiyon) sürveyansı, SKİ-KDE (Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu), VİP, ÜKİ-ÜSE (Üriner Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde doğum ağırlığına (beş doğum ağırlığına (<750gr, 751-1000gr, 1001-1500gr, 1501-2500gr, >2500gr) göre kategorize edilmiş İAİE sürveyansı (SKİ-KDE, VİP) yapılmaktadır. USHİESA ile yatak sayısı baz alınarak ilgili listeden belirlenen ameliyatlarda ameliyat tipine özgü CAE sürveyansı yapılmaktadır (Alp Meşe ve diğ., 2019). EK-B’de RSHM tarafından hazırlanan ve sürveyans işlemlerinde de kullanılan detaylı erişkin ve yenidoğan hasta form örnekleri yer almaktadır (RSHM, 2010).

Türkiye genelinde ve dört kurum türü bazında (Sağlık Bakanlığı Devlet Hastaneleri, Sağlık Bakanlığı Eğitim ve Araştırma Hastaneleri, Üniversite Hastaneleri, Özel Hastaneler) sürveyans verileri değerlendirilmektedir. Tablo 2.5.’te USHİESA işleyiş şeması verilmiştir. Sürveyans sisteminde Belediye Hastaneleri, Sağlık Bakanlığı Devlet Hastaneleri kapsamında yer almaktadır. Üniversite Hastaneleri, Kamu ve Özel Üniversite Hastanelerini kapsamaktadır (Alp Meşe ve diğ., 2019).

Tablo 2.5. USHİESA işleyiş şeması (Alp Meşe ve diğ., 2019)



T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı'na hazırlanan ve Haziran 2019'da yayımlanan 2018 yılına ait USHİESA özet raporundaki Türkiye'de SHİE'lerde antimikrobiyal direnç oranları verileri Tablo 2.6.'da verilmiştir. Tabloda a(b) şeklinde ifade edilen Hastane Sayısı verisinde "a" Sürveyans sistemine bildirim yapan birim sayısını, "b" ise persentil dağılımı hesaplamaları için geçerli olan kriterleri karşılayan hastane sayısını ifade etmektedir. Persentil dağılımı, en az 20 farklı birim bulunan veriler için hesaplandığı ve antimikrobiyal direnç oranları persentil dağılımı analizlerine, etken sayısı 10'un altında olan birimler dahil edilmediği yer almaktadır. Türkiye geneli değerlerin yanı sıra hastane gruplarına ait detaylandırmalar da tabloda yer almaktadır. VRE, MRSA, MRKNS, *E. coli* suşlarında ESBL, *K. pneumoniae* suşlarında ESBL, Karbapenem dirençli *A. baumannii*, Karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, Kolistin dirençli *A. Baumannii* türlerine ait verileri kapsayan tabloda antimikrobiyal direnç hızları ve persentil dağılımlarına ait sürveyans bilgileri yer almaktadır (Alp Meşe ve diğ., 2019).

Tablo 2.6. Türkiye’de SHİE’lerde antimikrobiyal direnç oranları, 2018 (Alp Meşe ve diğ., 2019)

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ HIZLARI					PERSENTİL				
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Hastane Sayısı	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	%10	%25	%50 (Ortanca)	%75	%90
<b>TÜRKİYE GENELİ</b>									
VRE*	456(97)	3459	376	10,87	0,00	0,00	3,63	14,29	30,77
MRSA**	411(81)	3029	1170	38,63	17,24	26,77	40,00	56,05	64,64
MRKNS***	339(106)	3673	2295	62,48	0,00	51,00	73,68	83,33	89,47
<i>E. coli</i> suşlarında ESBL	532(164)	7010	3115	44,44	0,00	25,00	46,09	64,29	78,27
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	448(188)	9010	4478	49,70	4,72	25,81	55,56	72,73	82,69
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	418(215)	10163	7206	70,90	0,00	54,56	77,84	88,00	93,72
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	465(162)	5923	1895	31,99	0,00	14,89	35,00	46,78	60,00
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	418(215)	10163	501	4,93	0,00	0,00	0,00	5,92	11,10
<b>ÜNİVERSİTELER</b>									
VRE	99(50)	1647	198	12,02	0,00	0,00	5,88	14,79	31,82
MRSA	74(31)	959	423	44,11	23,10	32,33	43,15	55,55	63,44
MRKNS	55(36)	1295	852	65,79	25,23	54,55	70,91	78,46	89,87
<i>E. coli</i> suşlarında ESBL	61(44)	2595	1325	51,06	20,64	33,33	49,55	60,87	70,75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	60(50)	3449	1931	55,99	9,18	34,35	58,82	70,37	82,14
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	55(47)	3647	2862	78,48	49,52	68,62	78,59	84,82	93,24
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61(46)	2218	757	34,13	13,31	23,63	36,59	46,79	56,12
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	55(47)	3647	167	4,58	0,00	0,45	2,42	8,76	13,52
<b>SAĞLIK BAKANLIĞI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANELERİ</b>									
VRE	130(39)	1134	80	7,05	0,00	0,00	0,00	10,11	29,13
MRSA	74(31)	959	423	44,11	23,10	32,33	43,15	55,55	63,44
MRKNS	73(39)	1195	812	67,95	13,29	62,11	72,43	83,33	86,59
<i>E. coli</i> suşlarında ESBL****	82(54)	1979	874	44,16	0,89	23,92	48,15	65,58	77,23
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	84(63)	3036	1438	47,36	6,88	31,54	52,55	71,78	78,78
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	80(65)	3078	2338	75,96	35,68	64,14	78,16	87,58	93,54
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	81(53)	1749	613	35,05	5,55	20,00	33,33	45,12	58,62
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	80(65)	3078	96	3,12	0,00	0,00	0,00	4,12	8,73

\* VRE (English: Vancomycin Resistant *Enterococci* / Türkçe: Vankomisine Dirençli Enterokok)

\*\* MRSA (English: Methicillin Resistant *S. aureus* / Türkçe: Metisiline Dirençli *S. aureus*)

\*\*\*MRKNS (English: Methicillin Resistant Coagulase Negative *Staphylococci* / Türkçe: Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif *Stafilokoklar*)

\*\*\*\*ESBL (English: Extended Spectrum Beta Lactamase / Türkçe: Genişletilmiş Spektrumlu Beta Laktamaz)



Tablo 2.6.(Devam) Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranları, 2018 (Alp Meşe ve diğ., 2019)

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ HIZLARI					PERSENTİL				
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Hastane Sayısı	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	%10	%25	%50 (Ortanca)	%75	%90
<b>SAĞLIK BAKANLIĞI DEVLET HASTANELERİ</b>									
VRE	120(4)	409	42	10,27	-	-	-	-	-
MRSA	121(12)	511	215	42,07	-	-	-	-	-
MRKNS	106(12)	495	333	67,27	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i> Suşlarında ESBL	180(36)	1242	592	47,67	0,00	25,00	52,27	75,00	85,53
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	146(41)	1310	703	53,66	10,09	35,71	63,25	77,98	91,47
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	132(52)	1838	1296	70,51	12,18	66,67	81,82	88,57	94,02
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157(35)	1068	364	34,08	3,26	11,26	38,58	57,18	77,57
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	132(52)	1838	64	3,48	0,00	0,00	0,00	5,00	9,63
<b>ÖZEL HASTANELER</b>									
VRE	107(4)	269	56	20,82	-	-	-	-	-
MRSA	158(8)	520	172	33,08	-	-	-	-	-
MRKNS	105(19)	688	298	43,31	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i> suşlarında ESBL	209(30)	1194	324	27,14	0,00	0,00	16,67	46,44	72,97
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	158(34)	1188	406	34,18	0,00	5,68	21,05	67,58	80,33
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	151(51)	1600	710	44,38	0,00	0,00	40,84	84,62	92,76
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	166(28)	888	161	18,13	0,00	0,00	2,78	36,36	52,43
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	151(51)	1600	174	10,88	0,00	0,00	0,00	6,77	24,05

\* Antimikrobiyal direnç oranı = Dirençli etken sayısı / Toplam etken sayısı x 100

† Parantez içindeki sayı persentil hesaplamasına dahil edilen hastane sayısıdır. Persentil hesabına etken sayısı 10 ve üzerinde olan hastaneler dahil edilmemiştir.

Türkiye'deki güncel durumdan sonra Avrupa'daki güncel verilere bakıldığında ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) tarafından yayımlanan YBÜ'lerde kazanılan sağlıkla ilişkili enfeksiyonları içeren 26 Nisan 2019 tarihli raporda (ECDC, 2019a) TESSy (The European Surveillance System) üzerinden alınan 2017 verilerine yer verilmektedir. Bulaşıcı hastalıklar hakkındaki verilerin toplanması, analizi ve dağıtılması için bir sistem olan TESSy'ne, AB (Avrupa Birliği) Üye Devletleri ve AET (Avrupa Ekonomik Topluluğu) ülkeleri veri girişi yapmaktadırlar. Raporda 14 ülke, 1192 hastane ve 1480 YBÜ'den 2017 yılına ait veriler mevcuttur. Veri girişi yapan ülkeler: Belçika, Estonya, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Litvanya, Lüksemburg, Malta, Romanya, Portekiz, Slovakya, İspanya ve Birleşik Krallık'tır (UK-İskoçya). YBÜ'lerin yatak kapasitesi 1 ila 43 yatak arasında olup ortalama değeri 10 yataktır. 3 ülke (Almanya, Malta ve Romanya) yalnızca birime dayalı veri sağlarken 1 ülke (Belçika) hem hasta hem de birim tabanlı veri sağlamıştır. Geri kalan 10 ülke hasta bazlı veri sağlamıştır. 2 günden fazla yoğun bakımda kalan 142805 hastadan (hastaya dayalı veriler) 11787'sinde (%8,3) en az 1 SHİE başvurusu mevcuttur (ECDC, 2019a).

YBÜ'de iki günden fazla kalan tüm hastaların %6'sında pnömoni, %4'ünde KDE (Kan Dolaşımı Enfeksiyonu) ve %2'sinde İYE (İdrar Yolu Enfeksiyonu) mevcuttur. Pnömoni vakalarının yüzde %97'si entübasyon, KDE ataklarının %37'si kateterle ve İYE'lerin %98'i idrar sondası varlığı ile ilişkili olarak raporlanmıştır. En sık izole edilen mikroorganizmalar, YBÜ kökenli pnömoni vakalarında *P. aeruginosa*, YBÜ'de edinilmiş KDE'lerde koagülaz negatif stafilokoklar ve YBÜ'de edinilmiş İYE'lerde ise *E. coli* olarak raporlanmıştır. Bütün SHİE tipi için en sık izole edilen 10 mikroorganizma tipi raporda verilmiştir. YBÜ'lerde HİE kapsamında yer alan pnömoni vakalarında en sık izole edilen 10 mikroorganizmanın izolat ve yüzdeleri Tablo 2.7.'de verilmiştir. Bu kapsamda Tablo 2.7. incelendiğinde ülkeler arasında sıralamalarda farklılıklar olsa da toplamda ilk 10 mikroorganizma içerisinde %75'ten fazla *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *E. coli* ve *Enterobacter* spp. bakterilerinin izole edildiği görünmektedir (ECDC, 2019a).

Tablo 2.7. Yoğun bakım ünitelerinde hastane ilişkili enfeksiyon kapsamında yer alan pnömoni vakalarında en sık izole edilen 10 mikroorganizmanın izolat ve yüzdeleri, Avrupa Birliği (AB)/Avrupa Ekonomik Alanı (AEA) ülkelerinden örnekler, 2017 (ECDC, 2019a)

Mikroorganizma	Belçika (n=82)	Estonya (n=11)	Fransa (n=6216)	Almanya (n= 5069)	Macaristan (n=37)	İtalya (n=811)	Litvanya (n=23)	Lüksemburg (n=25)	Portekiz (n=442)	Romanya (n=420)	Slovakya (n=30)	İspanya (n=546)	Birleşik Krallık (n=111)	Toplam (n=14033)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,1	9,1	23,1	16,1	32,4	19,4	14,6	20,0	29,2	23,3	33,3	24	7,2	19,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,2	0,0	18,0	19,8	8,1	20,1	13,3	24,0	13,8	8,6	3,3	18,9	30,6	18,5
<i>Klebsiella spp.</i>	13,4	27,3	11,5	18,2	16,2	17,6	27	20,0	19,7	21,9	36,7	13,2	9,0	15,2
<i>Escherichia coli</i>	20,7	18,2	12,2	16,3	13,5	9,7	6,9	16,0	5,2	6,4	3,3	11,0	18,9	13,5
<i>Enterobacter spp.</i>	3,7	45,5	13,0	9,4	5,4	6,5	5,6	4,0	9,7	0,2	0,0	10,1	5,4	10,4
<i>Serratia spp.</i>	9,8	0,0	4,7	7,1	2,7	3,3	2,1	4,0	5,7	0,0	0,0	6,8	4,5	5,3
<i>Haemophilus spp.</i>	9,8	0,0	5,6	3,4	2,7	3,3	3,9	4,0	6,3	0,0	0,0	4,2	20,7	4,5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8,5	0,0	5,6	3,9	0,0	3,1	1,3	4,0	3,4	0,0	0,0	5,7	0,9	4,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,0	0,0	2,7	1,5	16,2	14,7	16,7	4,0	4,3	39,5	20,0	4,6	1,8	4,5
<i>Proteus spp.</i>	4,9	0,0	3,6	4,4	2,7	2,2	8,6	0,0	2,7	0,0	3,3	1,6	0,9	3,8

n = İzolat sayısı.

ECDC tarafından yayımlanan 18 Temmuz 2019 tarihli raporda ise SHİE/CAE'ye yer verilmektedir. CAE en yaygın SHİE arasında olduğu ve ameliyat sonrası daha uzun hastanede kalış, ek cerrahi prosedürler, yoğun bakım ünitelerinde tedavi ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu raporda vurgulanmaktadır. 2017 yılında, 12 AB Üye Devleti ve 1 AET ülkesi, ECDC'ye 9 tip cerrahi prosedür için CAE bildirmiştir. Bu süre zarfında, 1639 hastanede gerçekleştirilen toplam 648512 cerrahi prosedürden 10149 CAE rapor edilmiştir. Bu prosedürlerden 622999'unda hasta bazlı gözetim ve 25513'nde birim tabanlı gözetim kullanmıştır. CAE yüzdesi, cerrahi prosedürün türüne bağlı olarak %0,5 ila %10,1 arasında değişmiştir. CAE surveyansı için bahsi geçen 9 tip cerrahi prosedür: 1.) KABG (Koroner Arter Baypas Grefti), 2.) AK (Açık Kolesistektomi) ve LK (Laparoskopik Kolesistektomi), 3.) AKC (Açık Kolon Cerrahisi) ve LKC (Laparoskopik Kolon Cerrahisi) 4.) Sez. (Sezaryen), 5.) KPA (Kalça Protezi Ameliyatı), 6.) DPA (Diz Protezi Ameliyatı), 7.) Lam. (Laminektomi). Tanımlanmış bir takip süresi içinde tespit edilen CAE'ler analize dahil edilmiştir. Standart takip süresi 31 gündür. İmplant yerinde ortopedik operasyonları takiben derin veya 8.) Organ / 9.) Boşluk enfeksiyonlarında takip süresi 91 güne uzatılmış olduğu raporlanmıştır. En sık bildirilen cerrahi prosedür tipleri KPA operasyonları, DPA operasyonları ve ardından Sez. operasyonları olarak raporlanmıştır. Mikroorganizmalarla ilgili veriler, hasta veya üniteye dayalı gözetim kullanılarak 11 ülkeden 3311 CAE'de 4727 mikroorganizma rapor edilmiştir. Genel olarak en sık bildirilen mikroorganizmalar *S. aureus* (%21,5) ve *E. coli*'dir (%13,9). Mikroorganizmaların dağılımı cerrahi prosedürün türüne göre değişmektedir. Kolesistektomi ve kolon ameliyatı operasyonları için en sık bildirilen mikroorganizmalar *Enterobacteriaceae*'dir. Diğer tüm cerrahi prosedürler için Gram pozitif koklar en sık bildirilen mikroorganizmalar olmuştur. Mikroorganizmalar ile ilgili detaylı veriler Tablo 2.8.'de yer almaktadır. Kaynak AB/AET ülkeleri: Avusturya, Estonya, Finlandiya, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Litvanya, Hollanda, Norveç, Portekiz, Slovakya ve Birleşik Krallık (İngiltere, Kuzey İrlanda, İskoçya ve Galler) (ECDC, 2019b).

Tablo 2.8. Cerrahi alan enfeksiyonlarında cerrahi işlem türüne göre belirlenen mikroorganizma yüzdeleri, AB/AEA ülkelerinden toplanan veriler, 2017 (Mikroorganizma Sayısı (n = 4727)) (ECDC, 2019b)

Mikroorganizma	KABG (n=269)	LK (n=151)	AK (n=65)	LKC (n=378)	AKC (n=1146)	Sez. (n=592)	KPA (n=1409)	DPA (n=581)	Lam. (n=136)	Toplam (n=4727)
<b>Gram pozitif koklar</b>	50,6	30,7	38,5	26,7	31,4	52,5	67,1	72,6	66,2	51,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,4	5,3	3,1	2,1	4,2	30,7	31,9	38,7	38,2	21,5
Koagülaz negatif stafilokok	26,4	2,7	4,6	1,3	2,4	3,5	18,9	17,6	15,4	11,0
<i>Enterococcus</i> türleri	3,7	14,0	27,7	16,7	21,5	8,3	7,7	7,1	3,7	11,9
<i>Streptococcus</i> türleri	1,5	8,0	3,1	5,6	2,6	9,0	5,0	6,4	2,9	4,9
Diğer Gram pozitif koklar	2,6	0,7	0	1,1	0,7	1,0	3,7	2,9	5,9	2,2
<b>Gram pozitif basiller</b>	2,2	2,0	0	0,5	0,5	1,0	4,1	4,8	0,7	2,3
<b>Gram negatif basiller, Enterobacteriaceae</b>	32,3	44,7	50,8	50,8	46,6	25,7	19,3	15,5	17,6	30,7
<i>Escherichia coli</i>	5,2	25,3	23,1	31,7	22,5	13,7	6,9	4,6	5,1	13,9
<i>Citrobacter</i> türleri	1,9	2,7	6,2	3,2	1,8	0,7	0,6	0,7	1,5	1,4
<i>Enterobacter</i> türleri	5,6	4,7	4,6	6,3	7,2	3,0	3,0	2,4	1,5	4,4
<i>Klebsiella</i> türleri	6,7	7,3	10,8	5,6	7,2	2,9	2,3	2,4	2,9	4,4
<i>Proteus</i> türleri	5,6	2,7	1,5	2,4	2,4	3,9	4,0	2,2	4,4	3,3
<i>Serratia</i> türleri	3,7	0,7	1,5	0,3	0,8	0,3	1,5	1,5	0,7	1,2
Diğer Enterobacteriaceae	3,7	1,3	3,1	1,3	4,7	1,2	1,0	1,5	1,5	2,2

Tablo 2.8.(Devam) Cerrahi alan enfeksiyonlarında cerrahi işlem türüne göre belirlenen mikroorganizma yüzdeleri, AB/AEA ülkelerinden toplanan veriler, 2017 (Mikroorganizma Sayısı (n = 4727)) (ECDC, 2019b)

Mikroorganizma	KABG (n=269)	LK (n=151)	AK (n=65)	LKC (n=378)	AKC (n=1146)	Sez. (n=592)	KPA (n=1409)	DPA (n=581)	Lam. (n=136)	Toplam (n=4727)
<b>Gram negatif nonfermentatif basiller</b>	9,3	4,0	0	6,6	11,2	3,9	5,0	2,1	6,6	6,3
<i>Acinetobacter</i> türleri	1,1	0	0	0,3	0,2	0,2	0,4	0	0	0,3
<i>Haemophilus</i> türleri	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,7	3,3	0	5,8	8,8	1,0	3,6	1,9	6,6	4,7
Diğer Pseudomonaslar	1,1	0	0	0	1,8	1,2	0,9	0,2	0	1,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0,7	0	0	0	0,2	0	0	0	0
Diğer Gram negatif nonfermentatif basiller	0,4	0	0	0,5	0,3	1,0	0,1	0	0	0,3
<b>Anaeroblar</b>	0,7	9,3	1,5	8,7	4,4	13,5	2,9	3,1	5,1	5,2
<i>Bacteroides</i> türleri	0	1,3	1,5	6,9	3,2	1,2	0,2	0,3	0	1,7
Diğer anaeroblar	0,7	8,0	0	1,9	1,1	12,3	2,7	2,8	5,1	3,6
<b>Diğer bakteriler</b>	1,9	8,7	4,6	4,5	3,0	1,4	0,8	1,7	0,7	2,2
<b>Mantarlar, parazitler</b>	2,6	0,7	4,6	2,1	2,7	1,5	0,5	0,2	2,2	1,5
<i>Candida</i> türleri	2,2	0,7	4,6	2,1	2,7	1,2	0,5	0	2,2	1,4
Diğer mantarlar veya parazitler	0,4	0	0	0	0	0,3	0	0,2	0	0,1

Avrupa'dan sonra ABD (Amerika Birleşik Devletleri) ve Çin'deki sisteme ve güncel durum ile ilgili literatüre bakıldığında SHİE'lerin ve özelinde CAE'nin gelişimine sebep veren başlıca bakteri türlerinin çok daha geniş çapta veriler ile tespitini ve değerlendirilmesini sağlayacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC tarafından yönetilen NHSN (English: The National Healthcare Safety Network / (Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı)), SHİE'leri izlemek için ülkenin en büyük ve en yaygın kullanılan elektronik gözetim sistemidir. 25.000'den fazla sağlık tesisi SHİE'leri olumsuz olaylar ve sağlık personeli güvenliği ile ilgili verileri girmek ve analiz etmek için NHSN'yi kullanmaktadır. Weiner-Lastinger ve diğ. (2020a, 2020b) çalışmalarında 2015-2017 yılları arasında meydana gelen ve 1 Temmuz 2018 itibarıyla NHSN Hasta Güvenliği Bileşenine bildirilen SHİE'lerden merkezi hatla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonları, VİO'lar ve CAE'leri analiz etmişlerdir. SHİE verileri tüm ABD eyaletlerinden ve bölgelerinden farklı tiplerdeki sağlık kuruluşlarınca girilmiştir. VİO'lar, ventilatöre bağlı pnömoni olarak sınıflandırılan olaylarla sınırlı tutulmuştur. Tablo 2.9.'da Weiner-Lastinger ve diğ. (2020a, 2020b) çalışmalarında HİE'lerin farklı türlerine ait en çok raporlanan ilk 15 patojen türü (2015-2017) verilmiştir. Yetişkinlerde ve çocuklarda görülen patojen tiplerine göre %'ler farklılık gösterse de hem yetişkinlerde hem de çocuklarda *E. coli* ve *S. aureus* patojenleri toplamda %25'nin üzerinde görünme sıklığı ile ilk 2 sırada bulunmaktadır.

Jia ve diğ. (2019); 68 hastaneden alınan veriler ile gerçekleştirdiği çalışmada SHİE ve patojen sıklığı Çin'deki güncel durum hakkında bilgi vermektedir. SHİE'lerin sadece hastalara ek tıbbi maliyet getirmekle kalmadığı aynı zamanda kalış süresini de uzattığı verileri elde edilmiştir. Çalışmada Çin'in 7 büyük bölgesinin 14 birincil örnekleme bölgesindeki 68 hastanede 2119 SHİE olgu ve 2119 uyumlu kontrol hastası tespit edilmiştir. SHİE'ler hastane yatış sürelerinde ortalama 10,4 günlük bir artışa neden olmuştur. Çalışmada gözlemlenen yaygın patojenler çoklu ilaç direncine sahip olan veya olmayan *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* türleri olarak verilmiştir.

Tablo 2.9. HİE'lerin tüm türlerine ait en çok raporlanan ilk 15 patojen türü 2015-2017 (Weiner-Lastinger ve diğ., 2020a, 2020b)

Patojen*	Yetişkin			Çocuk		
	n	(%)	Sıra	n	(%)	Sıra
<i>Escherichia coli</i>	62571	17,5	1	2464	12,3	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	42132	11,8	2	3079	15,4	1
<i>Selected Klebsiella spp.</i>	31530	8,8	3	1848	9,3	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28513	8,0	4	1164	5,8	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	28236	7,9	5	1730	8,7	5
<b>Koagülaz negatif stafilokok</b>	24199	6,8	6	2425	12,1	3
<i>Enterobacter spp.</i>	16568	4,6	7	1302	6,5	6
<i>Enterococcus faecium</i>	13687	3,8	8	350	1,8	12
<i>Proteus spp.</i>	11463	3,2	9	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	11043	3,1	10	600	3,0	10
<i>Diğer Enterococcus spp.</i>	11020	3,1	11	314	1,6	13
<i>Bacteroides spp.</i>	8251	2,3	12	195	1,0	14
<i>Viridans group streptococci</i>	6575	1,8	13	826	4,1	8
<i>Diğer Candida spp.</i>	6467	1,8	14	647	3,2	9
<i>Candida glabrata</i>	5152	1,4	15	-	-	-
<i>Serratia spp.</i>	-	-	-	501	2,5	11
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-	-	176	0,9	15
<i>Diğerleri</i>	49226	13,8	-	2357	11,8	-
<b>Total</b>	<b>356633</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>	<b>19978</b>	<b>100,0</b>	<b>-</b>

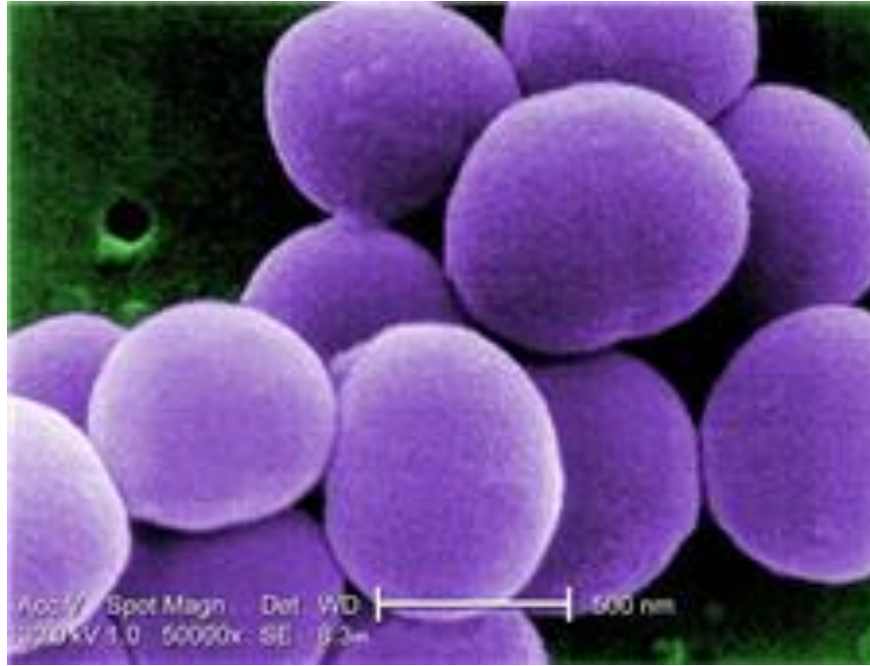
\*Patojenler ve tablo verileriyle ilgili detaylı açıklama & bilgiler için Weiner-Lastinger ve diğ., (2020a, 2020b) kaynaklarına bakılmalıdır.

Türkiye, Avrupa, ABD ve Çin'de gerçekleştirilen çalışmalar incelenip elde edilen veriler değerlendirildiğinde: VİP ile ilgili olarak SHİE ve alt gruplarından İAİE, CAE oluşumunda en sık gözlemlenen patojenler arasında yer alan 2 Gram pozitif (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve 2 Gram negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) olmak üzere 4 adet patojen bakteri ile çalışılmıştır. Çalışmada ATCC (English: American Type Culture Collection / (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu)) standart suşları: *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.



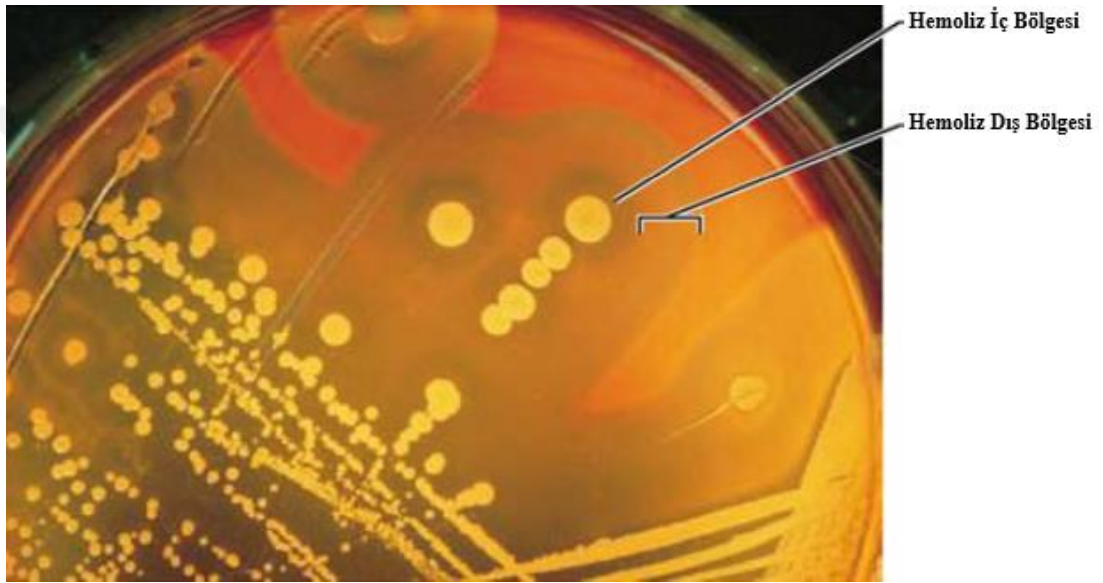
### 2.2.1. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus*'lar üzüm salkımı görünümünde düzensiz kümeler halinde üreyen (Staphyle: Üzüm salkımı ve Coccus: Tane), 0,5-1,5 µm çapında, yuvarlak (Şekil 2.8.), hareketsiz, sporsuz, kısa zincirler yapan, kok şeklinde Gram pozitif mikroorganizmalardır. *Staphylococcus*'ları 1878'de Robert Koch tanımlamış ve 1880'de Pasteur sıvı besiyerinde üretmiştir, 1884'de Rosenbach beyaz renkli kolonileri *Staphylococcus albus*, sarı-portakal rengi kolonileri ise *Staphylococcus aureus* olarak isimlendirmiştir (Cengiz ve Cengiz, 2004). *Staphylococcus* cinsinde en az 40 tür olduğu bildirilmiştir; ancak özellikle 4 türü *S. aureus*, *S. epidermis*, *S. lugdunensis* ve *S. saprophyticus* klinik açıdan önemlidir. *Staphylococcus*'lar çoğu zaman giysilerde, yatak çarşafalarında ve benzer eşyalarda bulunmaktadır. Çoğu insanda boğaz, burun ve deride yer alırlar. *Staphylococcus* enfeksiyonlarındaki temel kaynaklar: Stafilokok yayan insan lezyonları, bu lezyonlardan kontamine olmuş çıktılar ve insan solunum sistemiyle derisidir. *S. aureus* enfeksiyonu, postoperatif stafilokok yara enfeksiyonunda olduğu gibi bir yaranın doğrudan kontaminasyonu sonucunda da gelişebilir. *Staphylococcus*'lar ayrıca hayvanların da deri ve mukozalarında da yaygın olarak bulunurlar (Carroll, 2013a).



Şekil 2.8. *Staphylococcus aureus* TEM görüntüsü (URL-4)

*Staphylococcus*'lar %7,5-10 NaCl içeren klasik besiyerlerde, 18-45 °C'de ürerler. Optimal üreme ısısı 30-37 °C ve pH 7-7,5 olarak literatürde yer almaktadır. Kanlı agar besiyerinde 18-24 saatte yuvarlak, düzgün kenarlı, hafif konveks, opakt, 1-4 mm çaplı koloniler yaparlar (Şekil 2.9.). 45 °C'de ve anaerobik ortamda üreme yeteneğine sahiptirler. Lizozim'e direnç gösterir ve erimezler (Cengiz ve Cengiz, 2004). *Staphylococcus*'lar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi H<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub>'ye dönüştüren katalaz enzimi üretirler. Katalaz testi ile katalaz pozitif sonuç vererek katalaz negatif olan *Streptococcus*'lardan ayrılabilirler (Carroll, 2013a).



Şekil 2.9. Kanlı agar üzerinde *S. aureus* üremesi ve  $\beta$ -hemolizi (Willey ve diğ., 2014)

*S. aureus* kolonileri griden altın sarısına kadar değişen renklerde olabilmektedirler. Patojen, işgalci *S. aureus* sarı pigment üretmeye, hemolitik olmaya eğilimlidir. Enzim benzeri protein olan okzalattı ya da sitratlı plazmayı pıhtılaştırıran koagülaz üretmektedir. Koagülaz pozitif olmasıyla ile diğ er türlerden ayrılmaktadır. Koagülaz üretimi ve işgalci patojenlik yeteneğ i eş anlamlı kabul edilmektedir ve bu sebeple oldukça önemlidir. *S. aureus*, çeşitli işgalci ve toksijen hastalıklara neden olurken koagülaz negatif *Staphylococcus*'lar daha az virülandırlar (Carroll, 2013a).

Koagülazdan farklı ancak önemli bir diğ er faktör ise kümeleşme faktörüdür (clumping factor). Kümeleşme faktörü, mikroorganizmaların fibrinojen ile fibrine yapışmalarından (aderens) sorumlu olan bir yapışkan MSCRAMM (English: Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules / (Matris Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Bileşenleri)) örneğidir.

Plazmayla karşılaştırıldığında *S. aureus* kümeleşir ve kümeleşme faktörü konakta güçlü bir immünojen yanıt uyarır. Bu sebeple kümeleşme faktörü aşı girişimlerinin odağı olmuştur; ancak günümüzde, bu faktöre karşı geliştirilmiş insan aşısı bulunmamaktadır (Carroll, 2013a).

Klinik önemi olan çoğu *S. aureus* suşu, spesifik antikorlar mevcut olmadığı sürece polimorfonükleer lökositler tarafından fagositozu inhibe eden polisakkarit kapsüllere sahiptir. En az 11 serotip tanımlanmıştır. Enfeksiyonların çoğundan sorumlu olan tip 5 ve 8'dir, bu kapsül türleri, konjuge bir aşı için hedeflerdir. Serolojik testlerin stafilkokların belirlenmesinde sınırlı faydası vardır. *S. aureus*'un salgın hastalık üreten klonlarının yayılmasını belgelemek için moleküler tiplene teknikleri kullanılmaktadır. PFGE (English: Pulsed Field Gel Electrophoresis / (Darbeli Alan Jel Elektroforezi)) ve MLST (English: Multilocus Sequence Typing / (Multilokus Sekans/Dizi Tiplendirmesi)) oldukça ayırt edicidir (Carroll, 2013a). *S. aureus*, çok çeşitli klinik enfeksiyonlara neden olan önemli bir insan patojeni olmasının yanında kommensal bir bakteri türüdür. İnsan popülasyonunun yaklaşık %30'u *S. aureus* ile kolonileşmiştir. Aynı zamanda, bakteremi ve enfektif endokarditin yanı sıra osteoartiküler, deri ve yumuşak doku, plöropulmoner ve cihazla ilgili enfeksiyonların önde gelen nedenlerdendir (Tong ve diğ., 2015). Belli bir *S. aureus* suşunun işgalcilik özellikleriyle birlikte hücre dışı faktörlerinin ve toksinlerinin toplam etkisi suşun patojenik kapasitesini belirler (Carroll, 2013a). *S. aureus* bakteriler kan dolaşımına yayıldığında bakteriyemi veya herhangi bir organ iltihabıyla birlikte sepsis, altta yatan akciğer hastalığı olan insanları etkileyen pnömoni, menenjit, ampiyem, kalp yetmezliğine veya inmeye yol açabilen endokardit (kalp kapakçıklarının enfeksiyonu), osteomyelit (kemik enfeksiyonu) dahil olmak üzere pek çok ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara sebep olabilmektedir (Carroll, 2013a, Tong ve diğ., 2015, URL-4).

*S. aureus* suşları kolonize olma ve hastalık yapabilme yeteneğini sağlayan çok çeşitli ekzoproteinler üretmektedir. Üretilenler arasında çeşitli enzimler, hemolizinler (alfa, beta (Şekil 2.9.), gama ve delta hemolizinler) ve sitotoksinler (nükleazlar, proteazlar, lipazlar, hyaluronidaz ve kolajenaz) bulunmaktadır. Bazı *S. aureus* suşları bu proteinlere ek olarak Toksik şok sendromu toksin-I, stafilkokal enterotoksinler, lökositin üretmektedir. *S. aureus*'un salgıladığı toksinler tarafından meydana getirilen toksik şok sendromu hastalığı Todd ve arkadaşlarınca 1978'de tanımlanmıştır.

Bu toksinlerin ana fonksiyonları konağın immün cevabını inhibe etmek ve lokal konak dokularını bakteriyel büyüme için gerekli olan besinler haline dönüştürmek olup toksik şok sendromu toksin-I ve stafilokal enterotoksinler, pirojenik toksin süper antijenleri olarak isimlendirilmektedir (Cengiz ve Cengiz, 2004).

*S. aureus* uygun şartlarda süreç içerisinde antibiyotik direnci geliştirmektedir. 1947 yılında penisiline, 1961 yılında metisiline, 2002 yılında ise VRSA (English: Vancomycin resistant *S. aureus* / (Vankomisine Karşı Dirençli *S. aureus*)) olguları bildirilmiştir (Wertheim ve diğ., 2005). CDC'nin 2019 raporuna göre MRSA ciddi tehdit içeren suşlar arasında yer almaktadır (URL-5). MRSA HİE'lerin majör sebepleri arasında yaygın şekilde bilinmektedir (Chambers, 2001, Enright ve diğ., 2002). Bununla birlikte antibiyotiklere dirençli olmasa bile herhangi bir *S. aureus* enfeksiyonu tehlikeli olabilir (URL-4). *S. aureus* enfeksiyonunun yanında taşıyıcılığının eradikasyonu da zordur. Klinik açıdan önemli *Staphylococcus* enfeksiyonları için sıvı mikrodilüsyon veya disk difüzyon duyarlılık testi rutin olarak yapılmalıdır (Carroll, 2013a).

*Staphylococcus*'lar dış çevre koşullarına dayanıklı ve antibiyotiklere hızla direnç geliştiren bakterilerdendir. Kurumuş klinik materyalden aylar sonra bile izole edilebilir, kurumuş balgam ve irinde haftalarca canlı kalabilirler. *Staphylococcus*'lar ısıya dayanıklıdırlar, genellikle 60 °C'de 1 saat civarında canlılığını kaybederler. Yüksek oranda tuz içeren ortamlarda da üreyebilen bakterilerdir (Cengiz ve Cengiz, 2004).

*S. aureus*, hastanelerde edinilen hem endemik hem de epidemik enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir ve bu da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (Von Eiff ve diğ., 2001). Hastanelerde, ciddi *Staphylococcus* enfeksiyonları açısından en yüksek risk yenidoğan ve yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ile kanser kemoterapi üniteleridir. "Epidemik" patojen *S. aureus* suşlarının ilgili alanlarda yoğun kolonizasyonu ile ciddi klinik hastalıklar gelişebilir (Carroll, 2013a). *S. aureus* insandan insana doğrudan temasla, aerosoller veya çevresel faktörlerle bulaşır (Leboffe ve Pierce, 2011). *S. aureus* vd. çalışılan mikroorganizmalara yönelik bulaşma riskinin önlenmesi için gerekli hususlara sonuç ve önerilerde yer verilmiştir.

### 2.2.2. *Enterococcus faecalis*

Theodor Billroth, 1874 yılında cerahat örneklerinde zincir yapan kokların varlığına işaret etmiştir ve bunları "*Streptococcus*" olarak isimlendirmiştir, 1879 yılına gelindiğinde Louis Pasteur bu bakteriyi kan kültüründen üretmiştir, 1882-1883'de Friedrich Fehleisen saf kültür halinde elde etmiştir (Cengiz, 2004c). M. E. Thiercelin tarafından 1899'da Fransa'da yayınlanan bir makalede ilk kez "*d'entérocoque*" adı kullanılmıştır (Thiercelin, 1899, Murray, 1990). F. W. Andrewes ve T. J. Horder'a ait 1906 yılında yayımlanmış bir çalışmada ilk kez *Streptococcus faecalis* (dışkı ile ilgili faecalis) adı kullanılmıştır. *Faecalis* adı, bu streptokokun insan bağırsağının bir özelliği olduğunu ve endokarditli bir hastadan izole edildiğini vurgulamak için seçildiği belirtilmektedir (Andrewes ve Horder, 1906, Murray, 1990, Singh ve diğ., 2019). Kanlı agarda farklı tipte streptokok kolonilerinin görünümü, bir dizi araştırmacı ve özellikle o zamana kadarki bilgiler ışığında kapsamlı bir çalışma yayımlayan James Howard Brown tarafından açıklanmıştır (Brown, 1919). Bu sayede kanlı agardaki 3 farklı derin streptokok kolonisi türü ve Smith ve Brown (1915) tarafından verilen  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  adları da artık iyi bilinmektedir, dördüncü bir tür olan  $\delta$ , Bryant (1925) tarafından tanımlanmıştır; ancak Bryant tarafından tanımlandığı gibi bu tür ile alfa türü arasındaki fark, genel olarak tanınmak için çok küçük görünmektedir (Leifson, 1932). 1933 yılında ise Rebecca Lancefield serogruplandırım prensiplerini açıklamıştır (Lancefield, 1933, Sherman, 1937). 1937'de, Sherman sınıflandırmasında *Streptococcus*'ları dört gruba ayırılmasını önermiştir: *Piyojenik*, *Viridians*, *Laktik*, *Enterococcus* (Sherman, 1937, Murray, 1990, Singh ve diğ., 2019). Sherman'ın sınıflandırma şemasının, Lancefield tarafından ortaya çıkan serolojik şema ile de korelasyon gösterdiği değerlendirilmektedir (Murray, 1990). *Enterococcus faecalis*'in Rebecca Lancefield tarafından *Streptococcus*'lar üzerinde yapılan sınıflandırmada yapılan sınıflandırma sisteminde "D" grubunda yer almaktadır, Schleifer ve Klipper-Balz, 1984'de *Enterococcus* genusunu tanımlamıştır (Cengiz, 2004c). *Enterococcus* 'larda 40'tan fazla tür bulunmaktadır (Van Tyne ve diğ., 2013); ancak bunların üçte birinden azının insanlarda hastalık yaptığı bildirilmiştir (Carroll, 2013b). *Enterococcus* 'lar tek tek veya çift olarak kısa zincirler halinde görülmektedirler, oval şekillidirler. Gram pozitif ve fakültatif anaerob koklardır (Murray, 1990, Cengiz, 2004c). *Streptococcus*'lar gibi, bu organizmaların sitokrom enzimleri yoktur ve bu

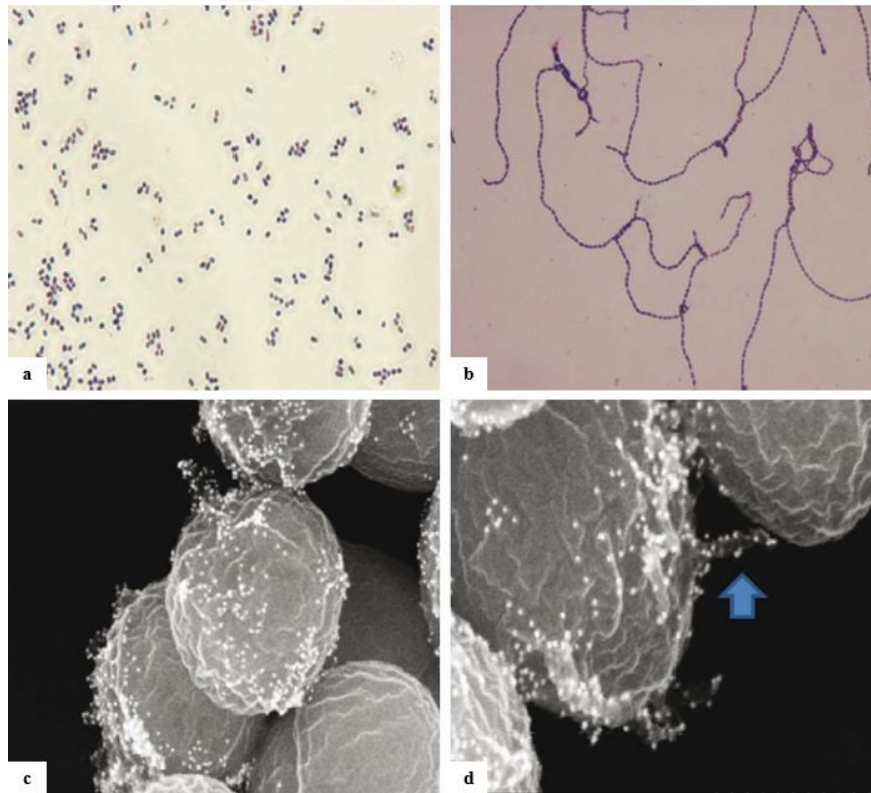
nedenle bazı suşlar psödokatalaz üretmesine rağmen katalaz negatiftir (Murray, 1990). Optimum üreme sıcaklıkları 35 °C olup 10-45 °C aralığında kolay üremeleriyle, daha dar sıcaklık spektrumunda üreyebilen *Streptococcus*'lardan ayrılırlar (Cengiz, 2004c, Carroll, 2013b). Bütün suşlar, %6,5 NaCl içeren sıvı besiyerinde üremektedirler %40 safra tuzu varlığında ise eskülin hidrolizi yapmaktadırlar. *Enterococcus* türlerinin pek çoğu hareketsizdir ancak hareketli türleri de mevcuttur. Katalaz testinde negatif sonuç verirler. Glikoz ve diğer şekerlerden gaz oluşturmazlar. Bazik ortam pH 9,6'da ürerler. 60 °C sıcaklığa 30 dakikaya kadar direnç gösterirler. Hücre duvarı yapısında gliserol, teikoik asit, *Streptococcus* grup D antijeni olarak bulunmaktadır. DNA'larında %37-45 arasında değişen G+S içeriği bulunmaktadır (Cengiz, 2004c).

*Enterococcus*'lar, birçok memelinin bağırsak sistemi veya bazı durumlarda kuşların normal florasına ait olan bir grup Gram pozitif bakteriden oluşur, bitkilerde veya suda da bulunabilirler. Bağırsak sistemi normal kolonizörleri olarak, *Enterococcus*'lar, patojenik değildir; bununla birlikte bunlar tipik olarak fırsatçı patojenik bakteriler olabilir. *Enterococcus*'lar, normalde bulunmadıkları habitatları kolonize edebiliyorlarsa ciddi hastalıklara neden olabilirler. Bu özellikle idrar yolu sistemi (idrar yolu enfeksiyonları), kan akımı (endokardit ve sepsis) ve genel enfeksiyonlar (nozokomiyal enfeksiyonlar) için geçerlidir (Wirth, 1994). Patojenik *Enterococcus*'lar, HİE'lerin de en yaygın nedenlerinden biridir ve önemli düzeyde morbidite ve mortaliteden sorumludur (Beganovic ve diğ., 2018).

1900'lerin başlarından itibaren *Enterococcus*'lar insanlar için potansiyel olarak patojenik olarak kabul edilmiştir (Murray, 1990). 1970'ler itibariyle artan antibiyotik dirençleri ile ilişkili olarak sıklıkla hastanelerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olan önemli bir halk sağlığı endişesi olarak gündeme gelmiştir (Kao ve Kline, 2019). *Enterococcus*'lar, birçok antibiyotiğe karşı intrensek (kromozomal), çok sayıda antibiyotiğe karşı da ekstrensek (kazanılmış) direnç geliştirme yeteneğine sahiptir (Yalçın, 2004). Penilisin G'ye *Streptococcus*'lardan daha dirençlidirler (Carroll, 2013b). Birçok suş vankomisine dirençli olup VanA, VanB, VanC, VanD ve VanE gibi direnç fenotipleri vardır (Yalçın, 2004, Carroll, 2013b). CDC'nin 2019 raporuna göre VRE'ler (English: Vancomycin Resistant *Enterococcus* / (Vankomisine Dirençli *Enterococcus*) ciddi tehdit içeren suşlar arasında yer almaktadır (URL-5).

VRE'ler çoğunlukla ampisilin ile aminoglikozidlere direnç oluşturan plazmidler taşımaktadırlar. Bu sebeple VRE enfeksiyonlarının tedavisinde daptomisin, linezolid, kinupristin/dalfopristin, tigesiklin gibi yeni ilaçlar kullanılmaktadır (Carroll, 2013b); ancak sıklıkla izole edilen *E. faecalis*'in glikopeptidlere karşı direnç oranı düşüktür (Yalçın, 2004).

*Enterococcus*'lar kan, idrar ve yara ile sürüntü örneklerinden izole edilebilmektedir (Cengiz, 2004c). Önemli nozokomiyal patojenlerdir (Hegstad ve diğ., 2010). *Enterococcus* kaynaklı enfeksiyonların çoğundan *E. faecalis* ve *E. faecium* sorumlu bulunmuştur (Cengiz, 2004c, McBride ve diğ., 2010). *Enterococcus* enfeksiyonlarının %85-90'nını *E. faecalis* oluşturmakta iken *E. faecium* ise %5-10'unda etkindir (Carroll, 2013b, Shiadeh ve diğ., 2019). Genel olarak *E. faecalis*, hem erkeklerde hem de kadınlarda eşit olarak dağılmıştır. Yaşlı insanlar ve bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerin enfekte olma olasılığı daha yüksektir (Singh ve diğ., 2019). *Enterococcus*'lar sıklıkla hastadan hastaya bulaşmaktadır (Kao ve Kline, 2019). *E. faecalis*'in ilk vankomisine dirençli klinik izolatu, V583 suşu ABD'de enfekte olmuş bir hastanın kan dolaşımından izole edilmiştir (Van Tyne ve diğ., 2013).



Şekil 2.10. *Enterococcus faecalis* izolatlarının Gram boyamaları ve TEM görüntüleri (Arias ve Murray, 2010)

Şekil 2.10.'da *E. faecalis* izolatlarının Gram boyamaları ve TEM ile alınan farklı görüntüler yer almaktadır. a.) Gram boyama *E. faecalis* görüntüsü (*E. faecalis* V583, beyin-kalp infüzyon suyunda 5 saat boyunca büyüme sonrasında, çiftler, tek hücreler ve kısa zincirler (x100 büyütme)). b.) Aynı koşullar altında *E. faecalis* TX0623 (x50 büyütme) uzun zincirler gösteren  $\beta$ - laktamaz üreten bir izolat görüntüsü. c ve d) İmmünogold etiketleme ve *E. faecalis* pili'nin TEM'i, anti-Ebp antikoları (pilus proteinlerinden biri) ile boyanmıştır (sırasıyla  $\times 90,000$  ve  $\times 150,000$  büyütme). Pili, hücre yüzeyinden çıkıntılar olarak görünmektedir (d'de ok ile gösterilmiştir) (Arias ve Murray, 2010). V583 suşu izole edildiğinden bu yana çoklu ilaç dirençli *Enterococcus* enfeksiyon oranları dünya çapında devam etmiştir (Van Tyne ve diğ., 2013).

*E. faecalis*, çeşitli C kaynakları kullanabilir ve çeşitli sıcaklıklarda ve pH koşullarında büyüebilir (Singh ve diğ., 2019), alkali bir ortama ve glikoz açlığına dayanma kabiliyetinin bir sonucu olarak bağırsak ve kök kanal sistemi gibi aşırı koşullarda hayatta kalmaya devam edebilir (Khalifa ve diğ., 2016). Tüm bu faktörler, birlikte organizmanın gücüne katkıda bulunur ve dünya çapında hastane ortamlarında hayatta kalmasını sağlar. *E. faecalis*, ekstra hücresel yapılara yapışabilir, konakçıda enfeksiyon ve kolonizasyon ile biyofilm oluşturabilir. *E. faecalis* virülansı esas olarak yüzey lokalize özelliklerine ek olarak birkaç salgılanan faktöre bağlıdır. Salgılanan faktörlerden birkaçı, hücreleri parçalama özelliğine sahip olan sitolizin, topaklaşma maddeleri olarak adlandırılan diğer yüzeye bağlı polipeptitler, özel karbonhidratlar ve teikoik asitler gibi hücre duvarı bileşenleridir (Singh ve diğ., 2019).

*E. faecalis*, yaygın bir fırsatçı patojen ve HE'lerin önde gelen nedenlerindedir (Kao ve Kline, 2019, Singh ve diğ., 2019). *E. faecalis* YBÜ hastalarını da içeren ve esas olarak kritik hastalığı olan hastaları etkileyen fırsatçı bir patojendir. Son yıllarda, özellikle klinik ortamlarda epidemiyoloji üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Başlangıçta, iç floranın kendisinin çoğu hasta için bir enfeksiyon kaynağı olduğu düşünülmüştür; ancak daha sonra, *E. faecalis*'in hastadan hastaya ana nakil tarzının, sağlık çalışanlarının eliyle veya hastanelerde inert yüzeyle gerçekleştiği bulunmuştur. Bu bağlamda, insanlar ve çevreye ek olarak hayvanlarda da yaygın olarak bulunur (Singh ve diğ., 2019). Dışkı yayılması ve birçok ortama uyum sağlama kapasitesi nedeniyle gıda, bitkiler, su ve topraktan da izole edilebilir (Reffuveille ve diğ., 2011).



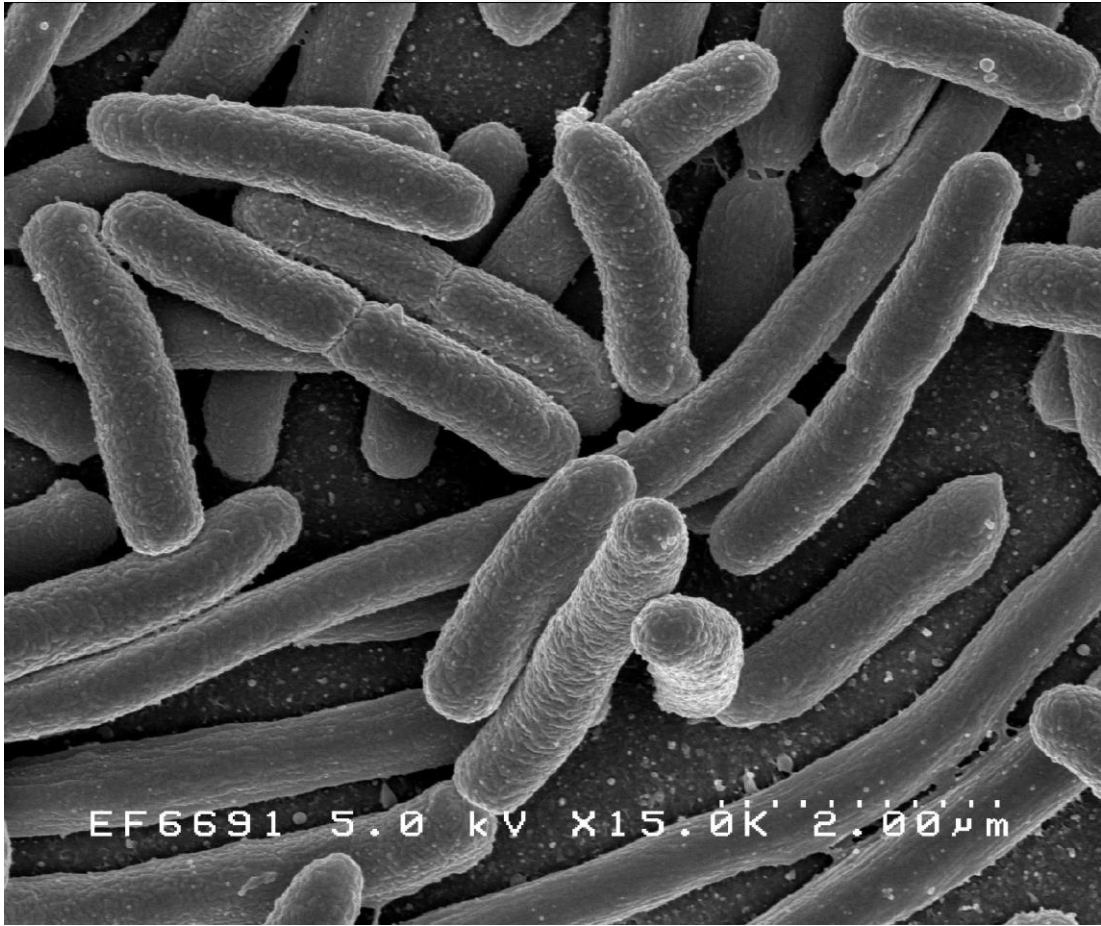
*E. faecalis*'in patojenitesi, biyofilm oluşumu ve yüzey adezyon bileşenlerinin ekspresyonu dahil olmak üzere klinik suşlarda bildirilen çeşitli virülans faktörlerine bağlanabilir. Tespit edilen ek virülans faktörleri hemolizin/bakteriyosin, agregasyon maddesi, jelatinaz, Esp (English: Enterococcus Surface Protein / (Enterokok Yüzey Proteini)), endokardit ile ilişkili antijen veya kapsüler polisakkaritlerdir (Khalifa ve diğ., 2016). Enfeksiyonların çoğu YBÜ'lerde gerçekleşmektedir (Singh ve diğ., 2019). *E. faecalis*'in üreter stentleri ve kateterler gibi tıbbi cihazlara yapışabilme ve bu cihazlarda biyofilm geliştirme yeteneği muhtemelen patojenikliği ile ilişkilidir (Khalifa ve diğ., 2016). Hastane kökenli bakteriyemi, kateterle ilişkili enfeksiyonlar, cerrahi yara enfeksiyonu ve İYE'ler, karın içi, pelvik ve yumuşak doku enfeksiyonları dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara neden olabilir (Murray, 1990, Bolocan ve diğ., 2019, Singh ve diğ., 2019). Endokardit ve pnömoni, septik artrit, menenjit ve hematojen osteomyelit dahil *E. faecalis* 'e bağlı diğer enfeksiyonlar nadiren görülür (Singh ve diğ., 2019). Gram pozitif fakültatif anaerobik kokoid olan *E. faecalis*, tedavi sonrası endodontik yetmezlikte rol oynayan birincil organizmalardandır. *E. faecalis*, konakçı yanıtlarını değiştirerek, konakçı hücrelere yapışarak, diğer bakteriyel hücrelerle rekabet etmesine ve lenfositlerin aktivitesini baskılamasına izin veren protein ekspresyonu ile endodontik yetmezliğe katkıda bulunur (Siddiqui ve diğ., 2013). *E. faecalis*, penisilin, ampisilin, piperasilin, imipenem ve vankomisin gibi bakterisidal yerine sadece bakteriyostatik olan sayısız antibiyotiğe karşı kendinden dirençlidir (Bolocan ve diğ., 2019). Günümüzde *E. faecalis*'in neden olduğu enfeksiyonun üstesinden gelmek için, hücre duvarı aktif maddeleri (ampisilin, vankomisin) ve sinerjik aminoglikozit (gentamisin, streptomisin) gibi klinisyenler tarafından kombinasyon tedavisi kullanılmaktadır ve  $\beta$ -laktam antibiyotik (seftarolin) ile daptomisin kombinasyonu vankomisine dirençli *E. faecalis* 'ye karşı tedavi edici birliktelik oluşturur. Bunun yanında bakteriyel hayatta kalmada kilit rol oynayan proteinleri inhibe eden yeni ilaçların acilen keşfedilmesi gerekmektedir. Genellikle ilaç hedefi, metabolik veya sinyal iletim yolunda yer alan anahtar bir moleküldür. Potansiyel ilaç hedefleri, bir insanı etkilemeyen hedeflerdir; ancak bakteriyel hayatta kalmada hayati bir rol oynarlar. *E. faecalis*, genomunun mevcudiyeti ve protein kodlayıcı dizilerin açıklanmasıyla, X ışını kristalografisi, NMR, kütle spektroskopisi ve siliko analizi gibi analiz tekniklerindeki ilerleme, ilgili yapısal kavramlar ve biyosentetik yollar hakkındaki bilgileri güncellemiştir (Singh ve diğ., 2019).

### 2.2.3. *Escherichia coli*

1885 yılında, öncü Bavyeralı çocuk doktoru Theodor Escherich, Münih'teki Otto von Bollinger laboratuvarında bebek dışkılarından “*Bacterium coli commune*” ilk kez izole ettiğinde yenidoğan dizanteri ile mücadele ediyordu (Escherich, 1885, Méric ve diğ., 2016). Daha sonra “*Escherichia coli*” olarak isimlendirilen bu organizma, bakteri genetiği çalışmalarını şekillendirmiştir (Méric ve diğ., 2016). Bakteriler isimlendirilirken tür ismi için mikroorganizmanın öne çıkan çeşitli özellikleri kullanılabilir. Bu kapsamda coli orijini colon (bağırsak) kelimesinden almaktadır. Cins ismi ise bakteriyi ilk tanımlayan kişi olan Theodor Escherich'den gelmektedir (Kaygusuz ve Töreci, 2011a). Günümüzde yakın ilişkili organizmaların ayrılma süresini tahmin etmek için kullanılan moleküler saat yaklaşımına göre *E. coli*'nin tarihi yaklaşık 120-140 milyon yıl öncesine dayanmaktadır (Madigan ve diğ., 2011). *E. coli*, *Enterobacteriaceae* familyasında *Escherichia* genusu içinde yer almaktadır. Gram negatif olup bakteriyolojik boyalarla kolaylıkla boyanırlar. Doğal yaşam ortamları insan ve hayvanların kalın bağırsakları olup, normal flora bakterisidir (Baysal, 2004). Normal insanların gastrointestinal mikrobiyotasının bir parçasıdır (Carroll, 2013c). İnsan gastrointestinal sistemi, doğumun sonrasında ilk birkaç saat içerisinde *E. coli* ile kolonize olmaya başlamaktadır (Er, 2019). *E. coli* normal bağırsak homeostazını korumaya yardımcı olur (Mirsepasi-Lauridsen ve diğ., 2019). Kalın bağırsak florası içinde, en yaygın fakültatif anaerob türdür (Baysal, 2004).

*E. coli*, geniş ve çeşitli bir bakteri grubudur (URL-6). Çoğu *E. coli* suşu zararsızdır (Barlaam ve diğ., 2019, URL-6). Sadece insanların değil genel olarak memelilerin ve kuşların bağırsak florasının üyesi olması sebebiyle dünyanın her bölgesinde yaygın olarak bulunmaktadır. Cinsiyet, yaş ve yaşanan coğrafya farkı gözetmemektedir; ancak oluşturduğu gastrointestinal enfeksiyonlar, tip özelliğine uygun olarak endemik bölge ve konak farkı göstermektedir (Baysal, 2004). Bunun yanında farklı tiplerin mevsimsel olarak yaygınlıkları da değişmektedir (Caprioli ve diğ., 2005). *E. coli* bakteriyel hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Mikrobiyoloji biliminin model objesi olarak bilinmektedir. Daha iyi ve ayrıntılı incelenmiş başka bir organizma olmamasına rağmen, henüz *E. coli* hücresi tamamen anlaşılabilir değildir (Baysal, 2004). Bu sebeple üzerinde yoğun olarak çalışılmaya devam edilmektedir.

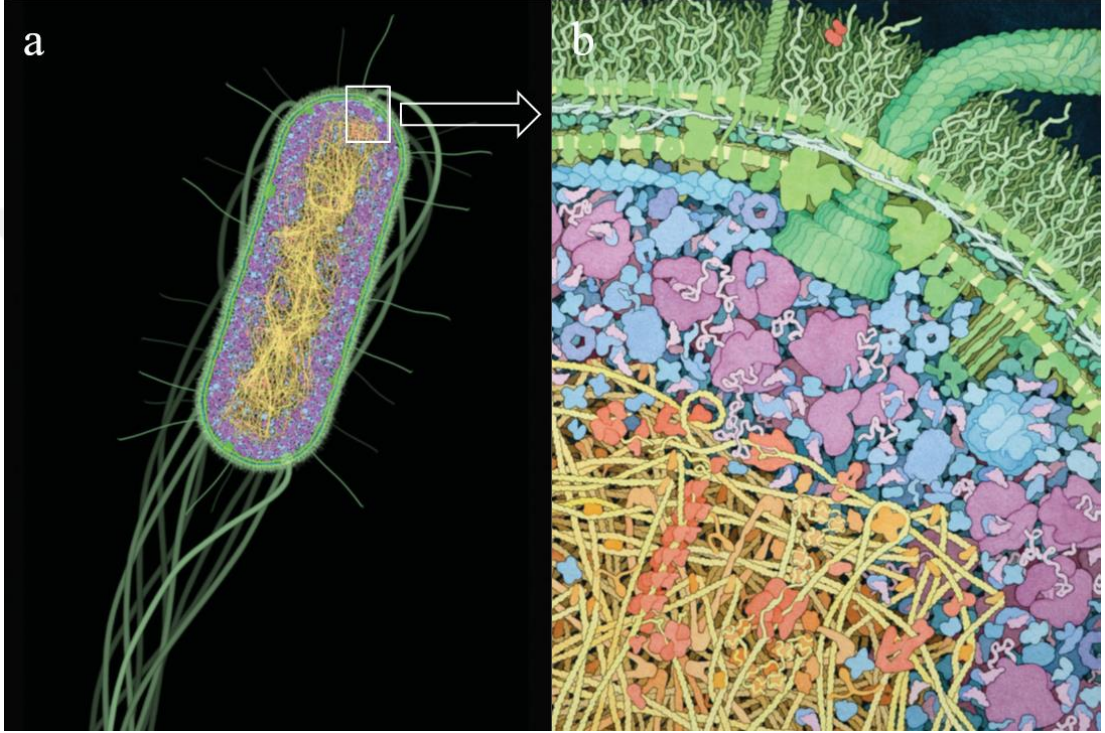
Prokaryotik model bir organizmadır ve DNA manipülasyonu ve protein üretimi için deneysel bir işgücü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (URL-7). *E. coli*'nin enerji üretimi, makromolekül sentezi ve hücre replikasyonu vd. fonksiyonlarını sağlayan 4300 civarında geni olduğu bilinmektedir; ancak 1000'in üzerindeki kısmının işlevi hala tanımlanamamıştır (Madigan ve diğ., 2011, Mamal Torun, 2011). *E. coli*'nin çeşitli kommensal ve patojenik formlarının %20'ye kadar değişebilen genomlara sahip olduğu bildirilmektedir. Farklı *E. coli* formlarının fenotipleri, bu tür genomik farklılıklar ve bunu izleyen gen ekspresyonu ile ilişkilidir. *E. coli*'nin fizyolojisi, genetiği, biyokimyası yoğun bir şekilde incelenmesine rağmen, bakterinin doğal yaşam alanlarında nasıl davrandığı detaylı olarak bilinmemektedir (Van Elsas ve diğ., 2011).



Şekil 2.11. *Escherichia coli* TEM görüntüsü (URL-8)

*E. coli* bakterileri yaklaşık olarak 2-6  $\mu\text{m}$  boyunda ve 1-1,5  $\mu\text{m}$  eninde, düz, uçları yuvarlak çomakçık şeklindedirler (Baysal, 2004). Şekil 2.11.'de yer alan TEM görüntüsünde *E. coli* hücreleri genel görünümü verilmiştir (URL-8).

*E. coli* bakterileri bazı kültürlerde koka benzer küçük ve kısa bazı kültürlerde de normalden uzun ve hatta Y harfi şeklinde dallanan filemanlı şekillerde de gelişebilirler. Genellikle etraflarında bulunan kirpikleri aracılığı ile ederler. Yavaş hareket ettikleri için hareketsiz olarak görünebilirler. Etraflarında kapsül maddeleri bulunmaktadır (Baysal, 2004). Şekil 2.12.a ve b'de *E. coli* hücre detaylarını göstermek için oluşturulmuş görsel tasarım mevcuttur (Goodsell, 2009).



Şekil 2.12. a.) *E. coli* hücre tam kesit görseli, b.) Tüm makromolekülleri x1.000.000 büyütmede gösteren bir *E. coli* hüresinden kısmi kesit görseli (Goodsell, 2009)

Genel olarak bakterilerin direnci aşmalarını sağlayan iki özelliği vardır. Birincisi yüksek çoğalma oranıdır (Maresso, 2019). Beslenme düzenine dikkat eden sağlıklı bir yetişkinin bağırsak sisteminde *E. coli*'nin üreme süresi yaklaşık 12 saattir (günde iki kez iki kat) (Madigan ve diğ., 2011). Saf kültür ile uygun ortamların sağlanması durumunda ise iki katına çıkması yaklaşık 20 ila 30 dakika kadar sürer (Kaygusuz ve Töreci, 2011b, Madigan ve diğ., 2011, Maresso, 2019). İnsan nesli ile karşılaştırıldığında bu süre yaklaşık 30 yıla tekabül etmektedir. Bu durum, *E. coli*'nin insanlardan yaklaşık 500.000 kat daha hızlı çoğaldığı anlamına gelmektedir (Maresso, 2019). *E. coli*'ler buyyon ve jeloz gibi genel besiyerlerinde kolayca üreyebilirler. Buyyonda homojen bulanıklık yapmasının yanında jelozda hafif kabarık, yuvarlak, düzgün 1-2 mm çapında parlak S tipi koloniler yaparlar. Kanlı jelozda bazı kökenler

(özellikle de idrar yolu enfeksiyonlarından soyutlananlar) hemoliz gerçekleştirebilirler (Baysal, 2004). *E. coli* tipik bir mezofil (ılık sıcaklıkları seven) bakteri olup çoğu *E. coli* suşunun besin maddelerinden zengin bir besiyerinde üremesi için optimum sıcaklık 39 °C, minimum 8 °C ve maksimum 48 °C'dir (Gönüllü, 2011, Madigan ve diğ., 2011). Optimum sıcaklıktan saptıkça üreme hızları düşmektedir (Madigan ve diğ., 2011). Ortam asit baz dengesi olarak ise ortalama pH 7,2'de iyi üremektedirler (Baysal, 2004). Uygun şartlar altında besiyere ekilen sadece 1 (bir) tane *E. coli* hücresinden 10 saat içerisinde 1.000.000.000'ın (1 milyar) üzerinde bakteri hücresi oluşabilir. Ancak bakterinin üremesi ile ortamdaki besin maddeleri azalacağı, bakterinin metabolizma artıkları artacağı için üremenin hızı zamanla azalır ve sonrasında durur. Sıvı besiyerinde 1 cm<sup>3</sup> de 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> bakteri hücresi bulunan kültürler elde etmek mümkündür (Kaygusuz ve Töreci, 2011b).

*E. coli* oldukça dirençli bir bakteri türüdür. Soğuğa dirençlidir, 60 °C sıcaklıkta 30 dakika, oda sıcaklığında uygun ortamda olmak koşulu ile uzun süre canlı kalabilir. Canlılığını koruyabilmek için gerekli besin için pek çok şeker tipini asit ve gaz meydana getirerek parçalayabilir (Baysal, 2004). Bakterilerin bulunduğu ortam ne kadar koyu ve organik maddelerden zenginse ısının yayılması o kadar zorlaşır. *E. coli* bakterisini 10 dakikada öldürmek için kremada 73 °C, sütte 69 °C ve et suyunda 61 °C sıcaklık gerekmektedir (Gönüllü ve diğ., 2011).

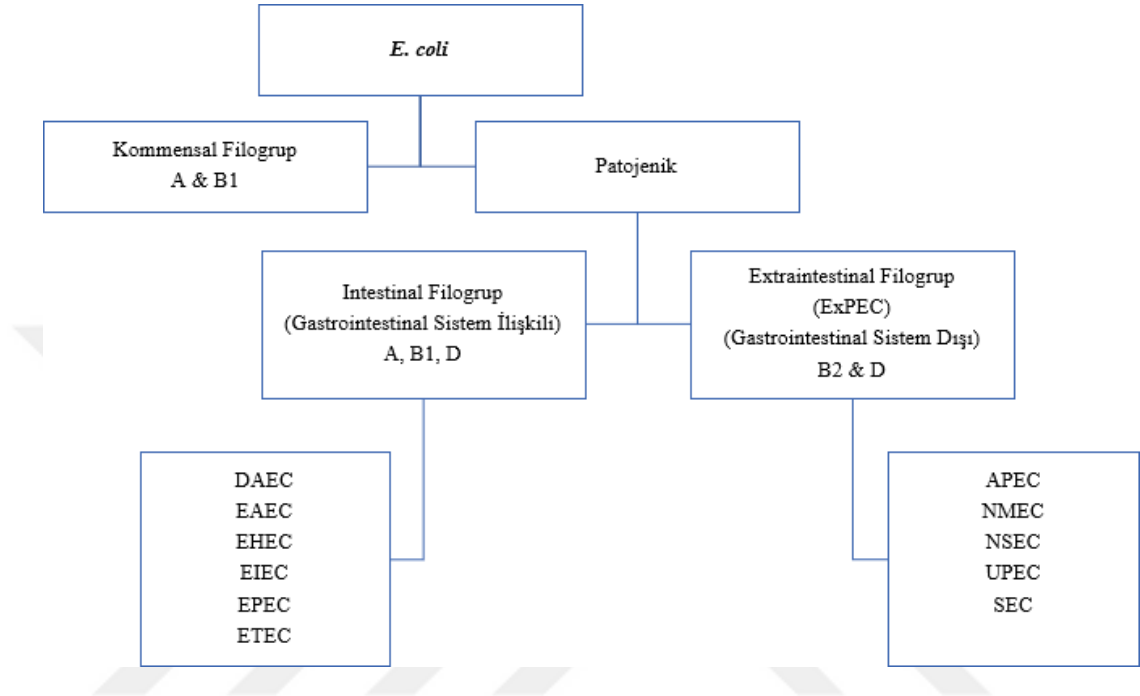
Çoğunlukla *E. coli* ve konak yıllar boyunca karşılıklı yarar sağlayacak "kommensal" biçimde hayatlarını sürdürmektedirler (Er, 2019). *E. coli* suşlarının çoğu zararsızdır (URL-6, URL-9, URL-10).

*E. coli*'nin patojenitesi, geniş virülans faktör çeşitliliği ile yakından ilişkilidir (Guerra ve diğ. 2019). Çoğu *E. coli* türü zararsızdır (URL-6, URL-9, URL-10); fakat kommensal *E. coli* izolatları dışında patojenik formlar da kolonizasyon oluşturabilmektedirler (Er, 2019). *E. coli*'nin çeşitli konaklarda değişik dokuları enfekte edebilmek için sahip olduğu virülans faktörleri arasında, yapısal faktörler ya da hücre dışına salgılanan toksinler, enzimler gibi değişik ürünler bulunmaktadır. *E. coli* suşlarında antibiyotiklere direnç özelliği kazandıran R plazmidler ile virülans faktörlerini kodlayan çeşitli plazmidler bulunmaktadır (Baysal, 2004). Bunun sonucunda enfeksiyonlar gelişebilmektedir. *E. coli*, günümüzde bu bakış açısıyla

kommensal, patojenik (intestinal ve ekstraintestinal) olarak farklı patotiplere ayrılabilir. ExPEC (English: Extraintestinal Pathogenic *E. Coli* / (Ekstraintestinal Patojenik *E. coli*)) izolatları, gastrointestinal sistem dışındaki enfeksiyonlardan sorumlu izolatları içermektedir (Er, 2019). ExPEC, idrar yollarında olduğu gibi bağırsak dışında hastalıklara neden olur ve ayrıca merkezi sinir sistemi, dolaşım sistemi ve solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olur (Mirsepasi-Lauridsen ve diğ., 2019).

*E. coli*, temel olarak filogruplar (A, B1, B2, C, D, E ve F), O: K: H serotipleri ve ST (English: Sequence Types / (Sekans/Dizi Tipleri)) bazında sınıflandırılır (Tapader ve diğ., 2019). Temel filogruplar uzun evrim süresinin bir sonucu olarak kabul edilir (Van Elsas ve diğ., 2011). Patojenik *E. coli* suşları patotipler halinde kategorize edilir. Altı patotip diyare ile ilişkilidir ve toplu olarak diyareojen *E. coli* (Intestinal ya da gastrointestinal sistem ilişkili) olarak adlandırılır. STEC (English: Shiga Toxin-Producing *E. coli* / (Shiga Toksin Üreten *E. coli*)) - STEC ayrıca VTEC (English: Verocytotoxin-Producing *E. coli* / (Verositotoksin Üreten *E. coli*)) veya EHEC (English: Enterohemorrhagic *E. coli* / (Enterohemorajik *E. coli*)) olarak da adlandırılabilir. Bu patotip, gıda kaynaklı salgınlarda en çok görülen patotiptir (URL-11). 150'den fazla VRE serotipi bulunmuştur; ancak salgınlarda çoğu O157 serotipiyle ilişkilidir. *E. coli* O157:H7, dünya çapında mortaliteye neden olan zararlı bir VTEC örneğidir. *E. coli* O157:H7, mideden geçmesine izin veren düşük pH'a (2,5), düşük enfektif dozuna (10 hücre kadar az) ve yüksek patojenitesine bağlı olarak tehlikelidir (Van Elsas ve diğ., 2011). Diğer patotipler ETEC (English: Enterotoxigenic *E. coli* / (Enterotoksijenik *E. coli*)), EPEC (English: Enteropathogenic *E. coli* / (Enteropatojenik *E. coli*)), EAEC (English: Enteroaggregative *E. coli* / (Enteroagregatif *E. coli*)), EIEC (English: Enteroinvasive *E. coli* / (Enteroinvaziv *E. coli*)), DAEC'tir (English: Diffusely Adherent *E. coli* / (Diffüz Aderent *E. coli*)) (URL-11). Gastrointestinal sistem dışı (ExPEC) ile ilişkili patotipleri ise NMEC (English: Neonatal Meningitis *E. coli* / (Yenidoğan Menenjitine Yol Açan *E. coli*)), UPEC (English: Uropathogenic *E. coli* / (Üropatojenik *E. coli*)), SEC veya SEPEC (English: Septicemic Pathogenic *E. coli* / (Septisemik Patojenik *E. coli*)), NSEC (English: Neonatal Septicemic *E. coli* / (Yenidoğan Septisemik *E. coli*)), APEC (English: Avian Pathogenic *E. coli* / (Avian Patojenik *E. coli*)) şeklindedir

(Omerovic ve diğ., 2017, Tapader ve diğ., 2019). *E. coli* patotiplerinin şematik gösterimi ve karşılık gelen filogrupları özet olarak Şekil 2.13.'te verilmektedir (Tapader ve diğ., 2019). Bazı izolatlar hem insanlar hem de hayvanlar için patojeniktir (Guerra ve diğ. 2019).



Şekil 2.13. *E. coli* patotiplerinin şematik gösterimi ve karşılık gelen filogrupları (Tapader ve diğ., 2019)

EPEC, (1945'te) *E. coli*'nin tarif edilen ilk patotipidir ve Birleşik Krallık'ta ishalleri bebeklerin bağırsaklarından izole edilmiştir. EAEC ise ilk olarak 1987 yılında yığılmış tuğla benzeri bir konfigürasyonda Hep-2 hücrelerine yapışabilme özelliğine sahip bir *E. coli* suşu olarak tanımlanmıştır (Mirsepasi-Lauridsen ve diğ., 2019). Gen edinimi ve kaybı, komensalizm ve patojenite arasındaki geçişlerde önemli rollere sahiptir (Touchon ve diğ., 2009). İki alt grubun tanımlanması arasında 42 yıl olması, gen edinimi ve kaybı mekanizmaları ve *E. coli* hakkında hala bilinmeyen pek çok şey olması şu an bilinmeyen *E. coli* patotiplerinin keşfi olasılığını arttırmaktadır.

Tarihte multilokus enzim elektroforezi ve MLST yöntemleri ile sınıflandırmalar gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma yöntemlerinden olan PFGE araştırmaları sırasında *E. coli*'nin tiplendirilmesi için hala altın standart olarak kabul edilmektedir (URL-12). PFGE yöntemi CDC tarafından standartlaştırılmıştır ve 1993'ten beri salgınla ilişkili, enfeksiyonları ayırt etmek için başarıyla uygulanmaktadır (Lim ve diğ., 2010).

Bu yöntem, bakteriyel DNA'nın farklı boyutlardaki parçalara spesifik sindirimine (veya kesilmesine) ve ardından bu DNA parçalarının jel elektroforeziyle parmak izlerine ayrılmasına dayanır. PFGE yöntemi, yeni veya devam eden salgınlardan sorumlu farklı klonları tanımlamak için mükemmeldir; ancak PFGE yöntemi emek yoğun ve de zaman alıcıdır. Tanımlamanın teknik deneyime sahip bir kişi tarafından gerçekleştirilmesi önemlidir. Ayrıca, farklı laboratuvarlarda üretilen verilerin karşılaştırılması PFGE kullanırken bir sorun olmaya devam etmektedir (URL-12).

Günümüzde ise bu tiplene yöntemleri, yerini daha kolay ve ucuz olan çoklu PZT (Polimeraz Zincirleme Tepkimesi) temelli yöntemlere bırakmıştır (Clermont ve diğ., 2015, Er, 2019). Çoklu PZT temelli yöntemde, Clermont sınıflaması adı verilen dikotomöz karar ağacı kullanılarak chuA, yjaA (bilinmeyen fonksiyon) genleri ve TSPE4.C2 (anonim DNA fragmanları) isimli DNA parçacığının varlıkları ve/veya yokluklarına göre izolatları filogenetik gruplara ayırabilmektedir (Clermont ve diğ., 2000, Er, 2019, Guerra ve diğ., 2019, Mirsepasi-Lauridsen ve diğ., 2019). Filogenetik gruplar arasında genom büyüklükleri, virülans genlerini taşıma sıklıkları ve antimikrobiyal duyarlılık açısından farklılıklar bulunduğu bildirilmektedir (Gordon ve diğ., 2008, Er, 2019).

*E. coli*, dört ana filogenetik gruba ayrılır: A, B1, B2 ve D. ExPEC suşları daha yaygın olarak B2'ye aittir, D filogruba daha az sıklıkta rastlanır (Er ve diğ., 2015). Kommensal *E. coli* izolatları A ve B1 filogenetik gruplarına yayılmıştır (Er, 2019). Bu grupların izolatları genellikle doğada yaygındır. Virülan suşlar genellikle filogrup B2 ve D'ye aittir (Clermont ve diğ., 2000, Guerra ve diğ., 2019). En virülan ekstraintestinal *E. coli* suşları filogenetik grup B2'ye (chuA ve yjaA barındıran) aittir (Mirsepasi-Lauridsen ve diğ., 2019). B2 filogenetik grubunda bulunan, kısaca sekans tip-131 (ST131) olarak adlandırılan klonal grup pandemik ve hipervirülan olarak tanımlanmakta olup enfeksiyon sıklığı giderek artmaktadır (Er, 2019). Dünya çapında yaygın olarak antimikrobiyal dirençli enfeksiyona neden olmaktadır. *E. coli* ST131 insan veya hayvan konağının başarılı patojenik istilası için gerekli virülans genlerini barındıran ExPEC'tir (Rogers ve diğ., 2011).



*E. coli* bakterileri antijenlerine göre tiplendirilebilmektedirler. 1944 yılında Kauffman, günümüzde hala değiştirilmiş formda kullanılan *E. coli*'nin serolojik sınıflandırması için bir plan önerdi. Modifiye Kauffman şemasına göre, *E. coli*, O (somatik), H (flagellar) ve K (kapsüler) yüzey antijenlerine göre serotiplenir (Nataro ve Kaper, 1998). Bu amaçla kullanılan yöntemde O (somatik), H (flagellar), K (kapsüler) yüzey antijen profillerinden bulunanlar yan yana yazılmakta iken bakterilerde bulunmayan antijenler kaydedilmez (Nataro ve Kaper, 1998, Baysal, 2004, Procop ve diğ, 2017). Örnek: *E. coli* O157:H7, 018 ac: K1:H7 veya 0111:H2 gibi (Baysal, 2004). Serotipleme bazı patotipler için bilgilendirici olsa da (Örnek: *E. coli* O15:H7) bütün *E. coli* tipleri için her zaman yararlı değildir, çünkü bazı izolatlar serotipleme kullanılarak tiplendirilememektedir (URL-12).

*E. coli* serolojik olarak değerlendirilirken O antijenlerine göre gruplara, H ve K antijenleriyle de serovarlara ayrılırlar. O antijenleri ısıya dayanıklı, lipopolisakkarit yapısında, kaynatmaya ve alkole dirençli, formole dayanıksızdır. H antijenleri miktarca az ve monofazik olan koli kirpik antijenleri hareketli kökenlerde bulunurlar, protein yapısında ve termolabildirler, 100 °C'de ısıtmakla, alkol ve proteolitik fermentlerle harap olurlar, formole dayanırlar. K kapsül antijenleri nitelikli, polisakkarit yapısında, ısıya dayanıklı olup özelliklerine göre 100-120 °C'de 1-2 saat kaynatmakla ortadan kaldırılabilirler. İnsanlardaki hastalık materyalinden izole edilen patojen *E. coli* suşların patojenik olanlarının K antijenleri ve bu antijenlerin nicelik ve niteliği ile yakın ilişkide olduğu yapılan deneysel çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bunlara ek olarak *E. coli* bakterilerinde bulunan farklı tiplerdeki özel fimbria yapıları organizmada türe, hatta organa özgü yapılaşma özelliği göstermekle birlikte bu özelliğin virülansla ilgisi olduğu bildirilmektedir (Baysal, 2004).

*E. coli*'ler özgün bakteriyofajlarına göre faj tiplerine de ayrılmaktadırlar. Koli basilleri antibiyotik özellik gösteren bakteriyosinler oluşturur ve bu maddeler kendilerini oluşturan bakterilere parçalanması ile açığa çıkarlar. Oluşan bakteriyosinler aynı türden başka koli basillerine etki ederek onları eritici özellik gösterirler. Belirli colicin'lerin erittiği benzer koli basilleri aynı gruptan sayılmakta ve bakteriler gruplandırılmaktadırlar. Bu suretle *E. coli*'nin colicin tipleri oluşturulmaktadır (Baysal, 2004).

*E. coli* aslında normal bağırsak florasında diğer flora bakterileri ve organizma ile bir denge altında kaldığı sürece hastalık yapmaz. Normal koşullarda kokuşma (putrefaksiyon), mayalanma (fermantasyon) ve beslenme ile ilgili bazı hususlara yardımcı olur; fakat belirli koşullar altında *E. coli* insan ve hayvanlar için patojen olup gerek yangı gerekse sürgün şeklinde ortaya çıkan bağırsak hastalıklarına etken olur (Baysal, 2004).

Presterl ve diğ. (2019) *E. coli*, %44 ile sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların en sık nedeni olduğunu bildirmişlerdir. Geniş bir patoloji yelpazesi ile *E. coli*, dünyadaki insan morbidite ve mortalitesinin önemli bir nedenidir (Touchon ve diğ, 2009). *E. coli*'nin yol açtığı hastalıkların dünya çapındaki yükü şaşırtıcıdır ve her yıl yüz milyonlarca insanı etkilemektedir (Croxen ve Finlay, 2010). *E. coli* hemen hemen her organ ve anatomik bölgede enfeksiyona neden olabilir (Russo ve Johnson, 2003). Bazı *E. coli* izolatları, dünyadaki hayvanları veya insanları etkileyen çok çeşitli hastalıklarda rol oynamaktadır (Croxen ve Finlay, 2010). Patoloji spektrumu kendiliğinden çözülen bir sistitten hayatı tehdit eden sepsis sendromuna kadar değişebilir (Rogers ve diğ., 2011). Sorumlu olduğu sinir sistemi enfeksiyonları da mevcuttur (Blattner ve diğ, 1997). Böbrek yetmezliğine sebep olduğu da bildirilmektedir (URL-9). Yaygın olarak bağırsaklara ait enfeksiyonlar, üropatojenik suşlarla oluşan idrar yolu enfeksiyonlarında, enteropatojenik suşlarla oluşan ishaller, sepsis, bebeklerde görülen menenjitte, akciğer enfeksiyonlarında etken olabilmekte, nozokomiyal pnömonilerin yaklaşık %50'sinde etken ve dünya çapında önemli tıbbi maliyetler ile morbidite ve mortalite oluşturmakta olduğu bildirilmektedir (Blattner ve diğ, 1997, Baysal, 2004, Wiles ve diğ, 2008, Touchon ve diğ, 2009, Madigan ve diğ., 2011, Presterl ve diğ., 2019). Nispeten daha seyrek olarak kolesistit (safra kesesi iltihabı), kolanjit, peritonit, perineal abseler, yenidoğan septisemi ve menenjitleri, sinüzit, otit (orta kulak enfeksiyonları), endokardit, flebit, apandisit, yara enfeksiyonları gibi enfeksiyonlar yaptığı bildirilmektedir. Özellikle hastane ve kreşlerde ve daha çok yaz mevsiminde küçük çocuklarda salgınlar ekinde yaz sürgünlerine neden olan serovarları mevcuttur. Bazı kökenler kolera toksinine benzer termolabil (LT1) bir enterotoksin yaparak akut sürgünlere etken olurlar; ancak bunlar bağırsak epitelini bozmazlar ve epitel içine girip çoğalmazlar. Buna karşın bir kısım koliler de bağırsak epitelini geçip yangılı lezyonlar ve hastalıklara meydan verirler.

Bağırsak dışı enfeksiyonları incelendiğinde genellikle hastane kaynaklı olduğu görülmektedir (Baysal, 2004).

*E. coli* fırsatçı bir patojendir (Leboffe ve Pierce, 2011, Madigan ve diğ., 2011). Normal florası olan bağırsak kanalı dışına çıkıp diğer dokulara yerleşmeleri ile çeşitli klinik tablolara yol açmaları sık görülen durumlardır. Bakterilerin değişik dokulara geçmeleri bağırsakların mekanik veya diğer biyolojik etkilerle (periton boşluğuna açılma) veya organizmanın savunma mekanizmasındaki bozukluklar dolayısıyla meydana gelmektedir. Sterilitesine dikkat edilmeyen idrar sondaları, intravenöz kateterler bu bakterilerin diğer dokulara ve kana yayılmasına imkân sağlar. *E. coli* bakterileri bu yolla bağırsak dışı dokulara ve en çok üriner sistem, safra yolları ve safra kesesine geçerler (Baysal, 2004). Üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli*'nin hem kateter gibi abiyotik yüzeylerde biyofilm, hem de hücre içi biyofilm benzeri bakteri toplulukları oluşturmaya eğilimli olduğu literatürde yer almaktadır (Kostakioti ve diğ., 2013, Flores-Mireles ve diğ., 2015, Price ve Chapman, 2018, Er, 2019). Üriner sistem enfeksiyonlarında en sık izole edilen etken olduğu ve hastane kökenli olan üriner sistem enfeksiyonlarında da sıklıkla belirlendiği bildirilmektedir (Er, 2019); bunun yanında akciğerlere de ulaşabilmektedir (Baysal, 2004).

Bakteriyel enfeksiyonlar, ilk basamak organizmanın konağa girişi olan birbiriyle ilişkili birkaç basamaktan oluşur. *E. coli*'nin, sahip olduğu pili, kapsül, endotoksin ve iki ekzotoksin (enterotoksinler) gibi net olarak tanınan birçok yapı taşı hastalık yapma yeteneğine katkıda bulunmaktadır (Baysal, 2004). Patojenik *E. coli* ile enfekte olan insanlarda görülen semptomlar genellikle şiddetli mide krampları, ishal (bazı enfeksiyonlar ciddi kanlı ishale neden olabilir), ateş, bulantı ve/veya kusmayı içerir. Bazı semptomların şiddeti veya varlığı, enfeksiyona neden olan patojenik *E. coli* tipine bağlı olabilir (URL-13). *E. coli* bağırsak florasında bulunun bir bakteri olmasından kaynaklı olarak fekal-oral yoldan kolaylıkla bulaşabilir. *E. coli* içme sularının, kullanma sularının ve besinlerin fekal kirlenmelerinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle hastanelerde ve kanalizasyon alt yapısının eksik olduğu yerlerde daha yaygın ve patojen olarak görülmektedir. Hastanelerde kullanılan alet sterilizasyonunun tam olarak yapılmadığı durumlar ile el ve ortam temizliğinin yetersiz olduğu durumlarda bulaşma oranı yükselmektedir. Kişisel hijyene dikkat etmeyenler önemli kaynak faktörleridir (Baysal, 2004).

#### 2.2.4. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas* cinsi 200 türden daha fazlasını içermektedir (Murray ve diğ., 2009). Bu türlerden yaklaşık 25'i ise insanlar ile ilişkilidir. *P. aeruginosa* ve *P. maltophilia*, klinik örneklerden üreyen pseudomonas'ların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. *P. aeruginosa* ise en çok dikkat edilmesi gereken türdür (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Diğer pseudomonaslar nadiren hastalığa neden olur (Carroll, 2013d).

Şu anda *P. aeruginosa* olarak bilinen fırsatçı bakteriyel patojen, kültür sırasında üretilen karakteristik mavi-yeşil renklenmeye dayalı olarak tarihi boyunca birkaç isim almıştır (Lister ve diğ., 2009). Modern tıbbi mikrobiyolojinin ortaya çıkmasından önce, *P. aeruginosa*'nın ciddi yara ve cerrahi enfeksiyonların nedeni olduğuna dair kanıtlar vardı (Pier ve Ramphal, 2010). Lister ve diğ., (2009) aktardığına göre: 1850'de Se'dillot, cerrahi yara örtülerindeki renk değişikliğinin transfer edilebilir bir ajanla ilişkili olduğunu ilk gözlemleyen oldu. Mavi renklenmeden sorumlu olan pigment 1860'da Fordos tarafından çıkarıldı, 1862'de Lucke bu pigmenti çubuk şeklindeki organizmalarla ilişkilendiren ilk kişi oldu; fakat *P. aeruginosa*, Carle Gessard'ın "On the Blue and Green Coloration of Bandages" başlıklı yayınında, mavimsi yeşil irinli iki hastanın kutanöz yaralarından organizmanın büyümesini bildirdiği 1882'ye kadar saf kültürde başarılı bir şekilde izole edilemedi (Lister ve diğ., 2009). 1882'de, Gessard, saf kültürde *P. aeruginosa*'yı bir yaradan izole etti ve mavi-yeşil rengin bu organizmanın ürettiği bir pigmentten kaynaklandığını tespit etti (Stratton, 1983). 1889 ve 1894 yılları arasında çeşitli ek raporlarda, *P. aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*) hastaların yaralarında mavi yeşil pürülanın neden olan ajanı olarak tanımlanmıştır (Lister ve diğ., 2009). Akut veya kronik enfeksiyona yol açan *Bacillus pyocyaneus*'un yayılma ve yayılma yolları hakkında daha kapsamlı bir sunum Leonard Freeman tarafından 1916 tarihli bir makalede yapılmıştır (Freeman, 1916, Lister ve diğ., 2009). Osler 1925'te organizmanın sağlıklı dokulardaki birincil enfeksiyon nedeninin aksine, hasar görmüş dokuların ikincil veya fırsatçı bir istilacı olduğunu düşünüyordu; daha sonra 1960'larda önemli bir insan patojeni olarak ortaya çıktı (Pier ve Ramphal, 2010).

*P. aeruginosa*'nın isimlendirilmesinde boyamada çiftler halinde olan organizmanın tek bir hücre gibi görünmeleri nedeniyle *pseudos "taklit"*, *monas "tek birim"*, türün ürettiği mavi ve sarı pigmentler sonucu oluşan pigmentasyon nedeniyle

*aeruginosa* “bakır pası” kelimeleri kullanılmıştır (Murray ve diğ., 2009, URL-14). *P. aeruginosa* suşlarının çoğu, piyosiyenin (mavi-yeşil), piyoverdin (sarı-yeşil ve floresan), piyorubin (kırmızı) ve piyomelanin (kahverengi-siyah pigment) dahil olmak üzere bir veya daha fazla pigment üretir (Carroll, 2013d, Maçın, 2014). *P. aeruginosa*, genellikle piyoverdin ağırlıklı olan fluoresan yeşilimsi renkte pürüzsüz yuvarlak koloniler oluşturur. Şekil 2.14.a’da çalışmamızdan bir örnekte yeşilimsi *P. aeruginosa* kolonileri mevcuttur. Psödomonalar, Gram negatif, hareketli, aerop basillerdir. *P. aeruginosa*, yaklaşık  $0,6 \times 2$   $\mu\text{m}$  ölçülerinde hareketli ve çubuk şeklindedir. Tekli bakteriler halinde, çiftler halinde ve bazen kısa zincirlerde ortaya çıkar. *P. aeruginosa*’nın optimum üreme sıcaklık aralığı 37-42 °C’dir (Carroll, 2013d). Ancak 4 ila 42 °C arasını tolere edebilir (Murray ve diğ., 2009). Uygun besiyerinde üreme süresi yaklaşık 35 dakikadır (Willey ve diğ., 2014). Suşların çoğu tek uçtaki flajellum ile hareketlidir, ancak bazı suşlarda iki veya üç flajella bulunmaktadır (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Şekil 2.14.b’deki örnekte *P. aeruginosa*’ya ait morfoloji mevcuttur. *P. aeruginosa*’nın tanımlanması rutin teşhis, geleneksel ortamlarda büyüyen mikrobiyal kolonilerin morfolojisine ve fenotipik tanınmasına dayanan basit prosedürlerle gerçekleştirilir. Şüpheli kolonilerin tanımlanması, MALDI-TOF (English: Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry / (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi)) gibi modern teknolojiler kullanılarak hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir (Bassetti ve diğ., 2018).



Şekil 2.14. *Pseudomonas aeuroginosa* görüntüsü mikroskop ve petri (yeşil koloniler) a.) *P. aeruginosa* çalışmamızdan bir örnek, b.) *P. aeruginosa* görseli (URL-15)

Bir kültürde *P. aeruginosa* çoklu koloni tipleri üretebilir (Carroll, 2013d). Kolonial çeşitlilik düzgün, koliform tipte, küçük, kaba, mukoid, jelatinöz gibi tiplerde olabilmektedir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). *P. aeruginosa*, bazen tatlı veya üzüm benzeri ya da mısır cipsi benzeri bir koku üreten birçok kültür ortamında kolayca büyüyen zorunlu aerop bir bakteridir (Carroll, 2013d). Kolonilerde otolizi temsil eden faj plaklarına benzeyen metalik parlaklık oluşabilmektedir. Mukoid kolonizasyondaki suşlar sıklıkla atipik biyokimyasal reaksiyon göstermektedir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Bazen koloni tiplerinin farklı *P. aeruginosa* suşlarını temsil ettiği veya aynı suşun varyantları olup olmadığı net değildir. Farklı koloni tiplerinden *P. aeruginosa* farklı biyokimyasal ve enzimatik aktivitelere ve farklı antimikrobiyal duyarlılık modellerine sahip olabilir (Carroll, 2013d).

Tanımlaması genellikle koloni morfolojisi, oksidaz pozitifliği, karakteristik pigmentlerin varlığı ve 42 °C'de büyümeye dayanır. 42 °C'de üremesi, fluoresan grubundaki diğer pseudomonas türlerinden ayırt edilmesine yardımcı olur. *P. aeruginosa*'nın biyokimyasal aktivite temelinde diğer pseudomonaslardan ayırt edilmesi, çok çeşitli bir dizi substrat ile test yapılmasını gerektirir. Örneğin: *P. aeruginosa* laktozu fermente etmez ve laktoz fermente eden bakterilerden kolayca ayrılır. Karbonhidratları fermente etmez; ancak birçok suş glikozu oksitler (Carroll, 2013d). Nitrattan gaz yapabilme kabiliyetine sahiptir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Aslında zorunlu aerop bir bakteri olmasına rağmen NO<sub>3</sub>'dan zengin bir besiyerine bolca ekilirse anaerop atmosfer koşullarında üreyebilir; çünkü oksijene alternatif olarak *P. aeruginosa*, terminal elektron alıcısı olarak NO<sub>3</sub> kullanabilme (anaerobik solunumla) yetenekleri vardır. Bu gibi durumlarda üretilen bakteri topluluğu içerisinde oksijeni bol kullanan bir bakteri, diğer bakterilere oksijensiz ortam hazırlıyor demektir (Aydın, 2004, Bhatia, 2009). Bazı suşlar kanı hemolize edebilmektedir (Carroll, 2013d).

*P. aeruginosa*'nın özellikle *E. coli* gibi diğer Gram negatif bakterilere göre 10 ila 100 kat daha düşük dış membran geçirgenliğine sahip olması önemli bir ayırt edici özelliktir (Hancock ve Speert, 2000). Çoklu immünotipler halinde bulunan lipopolisakkarit, organizmanın endotoksik özelliklerinin çoğundan sorumlu olmakla birlikte *P. aeruginosa*, lipopolisakkarit immünotipi ve piyosin (bakteriyosin) duyarlılığı ile tiplendirilebilir. Epidemiyolojik amaçlar için suşlar, moleküler tiplendirilebilir.

teknikleri kullanılarak yazılabilir (Carroll, 2013d). Günümüzde *P. aeruginosa* izolatları arasındaki klonal ilişkiyi tanımlamak için iki ana alt tiplendirme tekniği kullanılmaktadır: PFGE ve MLST (De Sales ve diğ., 2020).

*P. aeruginosa* hemen her yerde bulunan çevresel bir bakteridir (O'Toole ve Kolter, 1998, Stover ve diğ., 2000, Häußler, 2004, Lister ve diğ., 2009, Pier ve Ramphal, 2010, Coggan ve Wolfgang, 2012, Mulcahy ve diğ., 2014, Moradali ve diğ., 2017, Baker ve diğ., 2020). Abiyotik ve biyotik yüzeylerde hayatta kalabilir (Moradali ve diğ., 2017).

*P. aeruginosa*, çoğu mukoza yüzeyini kolonize edebilir, kanı istila edebilir, hemen hemen tüm dokuları enfekte edebilir, yaralanmaya maruz kalan hemen hemen her yeri kolonize edebilir (Lyczak ve diğ., 2000, Wolfgang ve diğ., 2003, Pier ve Ramphal, 2010, Abu El-Wafa ve diğ., 2020). Fakat sağlıklı insanların normal bağırsak florasında ve derisinde az sayıda bulunur (Carroll, 2013d). İnsanların dışında, çok çeşitli hayvanları, bitkileri ve böcekleri dahi enfekte edebilir (McKnight ve diğ., 2000).

*P. aeruginosa* farklı fiziksel koşullara çok kolay uyum göstermektedir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Bu patojen, geniş bir sıcaklık aralığına uyum sağlayabilir, nispeten besin açısından zayıf koşullarda bile hastane ortamında kolonileşebilir ve çoğalabilir (Facciola ve diğ., 2019). Özellikle hastanelerde nemli ortamlarda sıklıkla bulunmaktadır (Carroll, 2013d). Bazı kökenler eser elementleri kullanarak distile suda bile üreyebilirler (Murray ve diğ., 2009). Bununla birlikte 4,5 veya daha düşük bir pH'a tamponlanmış su, *P. aeruginosa*'nın hayatta kalmasını desteklemez (Pier ve Ramphal, 2010). Nem oranı yüksek solunum cihazları, temizlik solüsyonları, ilaçlar ve dezenfektanlar, küvetler ve paspaslarda da *P. aeruginosa* kendine üremek için çok kolay bir ortam bulmaktadır (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Su kaynaklarında, banyolarda ve hatta el yıkamada kullanılan sabunlarda dahi saklanabilmektedir (Willey ve diğ., 2014). Bu sebeple ıslak ve nemli alanlara özel dikkat gösterilmelidir (Carroll, 2013d). *P. aeruginosa* dezenfektanlara karşı olağanüstü bir yeteneğe sahiptir, bu da HİE'lerdeki rollerinden kısmen sorumludur. Hekzaklorofen içeren sabun solüsyonlarında, antiseptiklerde ve deterjanlarda üredikleri gözlemlendiği bildirilmiştir (Levinson, 2016). Organizmanın topluluk rezervuarları arasında yüzme havuzları, kontakt lens solüsyonu, ev nemlendiricileri, toprak, rizosfer ve sebzelerde bulunmaktadır (Lister ve diğ., 2009).

*P. aeruginosa* insanlarda yerleştiği bölgeler perine, koltuk altı, kulak içi gibi nemli bölgelerdir. Irrigasyon sıvılarında ve kateterlerdeki *P. aeruginosa*'nın girişini takiben üriner sistem enfeksiyonları gelişebilmektedir. Bunun yanında kistik fibrozisli hastaların çoğu *P. aeruginosa* ile kolonize olduğu bildirilmektedir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Laboratuvar tanısı konulurken deri lezyonları, irin, idrar, kan, omurilik sıvısı, balgam ve diğer materyallerden örnekler enfeksiyon tipine göre alınmalıdır (Carroll, 2013d).

*P. aeruginosa*, dünya çapında insan sağlığına yönelik ciddi tehditlerden ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önde gelen nedenlerindedir (Köhler ve diğ., 1997, Strateva ve Yordanov, 2009, Jogula ve diğ., 2020). Yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip enfeksiyonlara neden olan yaygın fırsatçı bir nozokomiyal patojendir (Kang ve diğ., 2003, Murray ve diğ., 2009, Poole, 2011, Gellatly ve Hancock, 2013, Poole, 2013).

*P. aeruginosa*; hastanelerin özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilidir (Micek ve diğ., 2005). Hastanede yatan hastalarda, özellikle YBÜ'de sıklıkla pnömoniye neden olmaktadır (Garau ve Gomez, 2003). Jogula ve diğ., (2020) yayımlanan güncel çalışmasında dünya genelinde raporlanan tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %10'u ile *P. aeruginosa*'nın en yaygın ve en önemli nozokomiyal izolatlardan olduğu bildirilmektedir. Fırsatçı ve nozokomiyal insan patojeni olan *P. aeruginosa*, özellikle bağışıklık yetersizliği olan (kistik fibrozis, kanser veya AIDS gibi hastalıklar sebebi ile) hastalarda ciddi, kalıcı ve çoğu zaman tedavi edilemez enfeksiyonlardan sorumludur (Hentzer ve diğ., 2002, Hentzer ve diğ., 2003, Driscoll ve diğ., 2007, Moradali ve diğ., 2017, Jiang ve diğ., 2020, Li ve diğ., 2020).

*P. aeruginosa* hastane kökenli, ventilasyon ilişkili ve toplum kökenli pnömoninin yaygın bir nedenidir (Dean ve Mitchell, 2020). VİP, *P. aeruginosa*'nın neden olduğu en önemli nozokomiyal solunum yolu enfeksiyonu olmaya devam etmektedir. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu VİP, hemen hemen her zaman geç başlayan bir enfeksiyon olarak ortaya çıkan ciddi ve korkunç bir komplikasyondur (Garau ve Gomez, 2003).



Hastane ile ilişkili kaynaklar genellikle tıbbi ve ilaç aktarımı ile ilgili cihazlardır (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). *P. aeruginosa* implante edilebilir malzemelere (kateterler, endotrakeal tüpler, vb.) spesifik olmayan yapışma özelliğine sahiptir (Pliska, 2020). Enfekte olan hastalar da önemli bir kaynağı oluşturmaktadır (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004). Hali hazırda immün sistemi baskılanmış olan kişilerde, özellikle de entübe edildiklerinde veya kontamine çözelti ile tedavi edildiklerinde SHİE'lere neden olurlar (Protano ve diğ., 2019). ETT yoluyla yoğun bakım ve MV (Mekanik Ventilasyon) alan hastalar, *P. aeruginosa* ile "ventilatöre bağlı pnömoni" geliştirme riski altındadır (Hancock ve Speert, 2000). Solunum yolunun kontamine solunum cihazlarından etkilenmesi nekrotizan pnömoniye neden olur (Carroll, 2013d). Hastanelerde *P. aeruginosa* enfeksiyonu, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda öncelikle akut akciğer enfeksiyonu olarak kendini gösterir (Lyczak ve diğ., 2000).

*P. aeruginosa* hem akut hem de kronik enfeksiyonlardan sorumlu çok etkili fırsatçı bir patojendir (Sadikot ve diğ., 2005, Ventre ve diğ., 2006, Driscoll ve diğ., 2007, Mulcahy ve diğ., 2008, Coggan ve Wolfgang, 2012, Rasamiravaka ve diğ., 2015, Moradali ve diğ., 2017, Magalhães ve diğ., 2019). Nozokomiyal pnömoni gibi akut *P. aeruginosa* enfeksiyonları invazif ve sitotoksik iken kronik enfeksiyonlar minimal invazivdir ve sitotoksik değildir (Coggan ve Wolfgang, 2012). *P. aeruginosa* hastane ortamında yaygın olarak bulunur ve diğer hastalıklar sebebiyle tedavi gören hastalara kolayca bulaşabilir (Madigan ve diğ., 2011). Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonları, patojen ve konakçı arasında karmaşık ve dinamik bir etkileşimin kurulduğu kistik fibrozisli bireylerde pulmoner enfeksiyon durumunda olduğu gibi aylar ila on yıllar boyunca sürebilir (Kaya ve diğ., 2020). *P. aeruginosa*, sağlıklı dokuları nadiren enfekte eder (Mesaros ve diğ., 2007). Yenidoğan bebeklerde veya zayıf bağışıklık sistemine sahip insanlarda *P. aeruginosa* kan dolaşımını istila edebilir ve ölümcül sepsise neden olabilir; bu genellikle antineoplastik ilaçlar veya radyasyon tedavisi alan lösemi veya lenfoma hastalarında ve ciddi yanıkları olan hastalarda görülür. Çoğu *P. aeruginosa* enfeksiyonunda, semptomlar ve bulgular spesifik değildir ve ilgili organla ilişkilidir (Carroll, 2013d). *P. aeruginosa*'nın neden olduğu ana patolojiler, enfeksiyon bölgesine göre gruplandırılmış olarak Tablo 2.10.'da verilmiştir (Mesaros ve diğ., 2007).

Tablo 2.10. Enfeksiyon bölgelerine göre gruplandırılmış *P. aeruginosa*'nın neden olduğu ana patolojiler (Curran ve diğ., 2004, Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004, Sadikot ve diğ., 2005, Mesaros ve diğ., 2007, Sutterwala ve diğ., 2007, Döring ve Pier, 2008, Murray ve diğ., 2009, Kalishwaralal ve diğ., 2010)

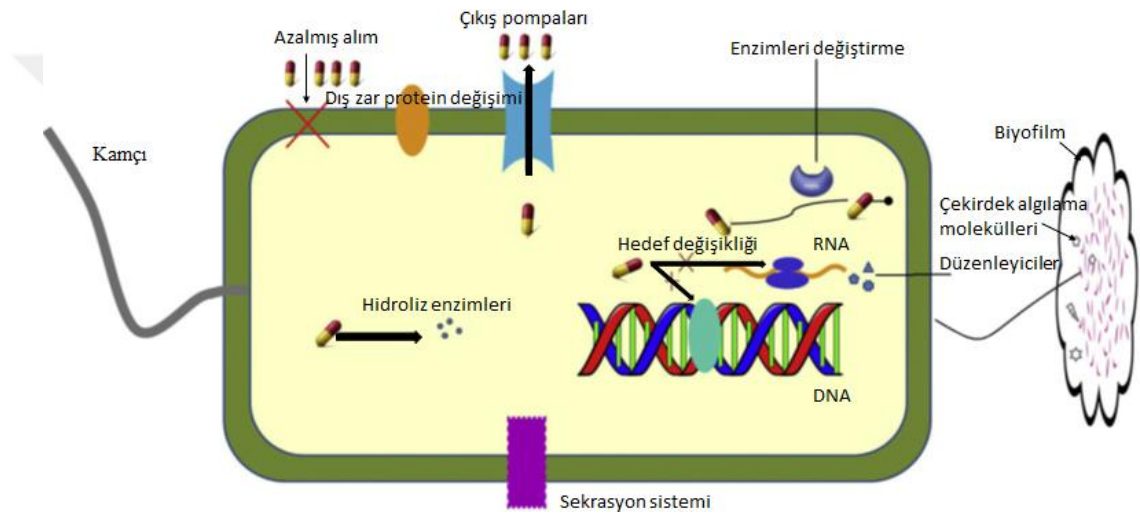
Enfeksiyon Bölgesi	Enfeksiyon belirtileri	Spesifik Patolojiler
<b>Solunum sistemi</b>	Pnömoni: Şiddetli öksürük, göğüs ağrısı ve tıkanıklık	Akut pnömoni Hastane ilişkili pnömoni, Kronik alt solunum yolu enfeksiyonları Entübe hastalarda soluk borusu iltihabı (Trakeit) Hastane ilişkili bronşit Akciğer apsesi Kistik fibrozisle ilişkili akciğer enfeksiyonu
<b>Kan, İdrar yolu</b>	Ateş yükselmesi	Bakteriyemi Febril Nötropeni Septisemi Akut enfeksiyonlar Kronik enfeksiyonlar Epididimis iltihabı Prostat iltihabı
<b>Kulak</b>	Ağrı ve akıntı	Otitis eksterna (Yüzücü kulağı) Kötü huylu dış kulak iltihabı Kronik süpuratif otitis media
<b>Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları</b>	İrin ile dolu sivilceleri içerebilen döküntü Meyveli bir kokuya sahip olabilecek yeşil irin veya akıntı	Dermatit Yara enfeksiyonları Yanık yara sepsisi Ektima gangrenozum Piyoderma Folikülit Yönetilemeyen akne vulgaris formları
<b>Göz</b>	Ağrı, kızarıklık, şişme	Keratit (Gözün kornea tabakası iltihabı) Endoftalmi Yenidoğan oftalmi Göz kapaklarının nekrozu
<b>Merkezi sinir sistemi</b>	Ateş yükselmesi	Menenjit Beyin apsesi BOS şantı ile ilgili enfeksiyonlar
<b>Kalp</b>	Göğüs ağrısı, ateş yükselmesi	Endokardit
<b>Kas iskelet sistem enfeksiyonları</b>	Eklem ağrısı ve şişlik, haftalar süren boyun veya sırt ağrısı	Stenoartiküler pyoartroz Vertebral osteomyelit Symphysis pubis enfeksiyonu Ayağın osteokondriti Kronik bitişik osteomyelit
<b>Gastrointestinal sistem</b>	Karın ağrısı, ishal	Nekrotizan enterokolit Peri-rektal enfeksiyonlar Bebeklerde şiddetli epidemik diyare

*P. aeruginosa*'nın sahip olduğu çok sayıda virülans faktörü çok yönlülüğüne, hayatta kalmasına ve patojenitesine katkıda bulunur (Mahajan-Miklos ve diğ., 1999, Baker ve diğ., 2020). *P. aeruginosa* enfeksiyonu ile ilişkili patolojik sürece etki eden bakteriyel virülans faktörleri hem şekil hem de işlev bakımından çeşitlidir (Pier ve Ramphal, 2010). *P. aeruginosa*'nın virülans faktörlerine ait genel bilgilendirme Tablo 2.11.'de verilmiştir. Bakterideki hücre yoğunluğuna bağlı bir iletişim sistemi olan QS (English: Quorum sensing / (Çekirdek algılama)), virülans faktörlerini, hücre adezyon antimikrobiyal direncini, virülansı ve biyofilm oluşumunu kontrol etmede önemli rol oynar (Abdulrahman ve diğ., 2020, Dehbashi ve diğ., 2020). Bireysel hücrelerin bir topluluk olarak hareket etmesini sağlar. Bakteriyel virülans, direnç ve biyofilm oluşumunda önemli bir rol oynar (Azam ve Khan, 2019). *P. aeruginosa* biyofilmlerinin yapısal gelişimi ve stabilizasyonunda, çekirdek algılama rol oynamaktadır (Allesen-Holm ve diğ., 2006). Dehbashi ve diğ., (2020)'ye göre patojenikliği düzenlemek için *P. aeruginosa*, Las, Rhl ve PQS olmak üzere 3 farklı çekirdek algılama sistemi geliştirir. Gholami ve diğ., (2020) ise *P. aeruginosa*'daki çekirdek algılama sistemini, LasI/LasR, RhII/RhlR ve PQS/MvfR ve IQS gibi dört sistemden oluştuğunu bildirmişlerdir. LasR geni, virülans faktörü üretimi ve biyofilm oluşumunda rol oynayan QS tepkisinin başlatılması için kritik bir proteini kodlar (Lyczak ve diğ., 2000). 4-Kinolon bazlı yapıya sahip olan PQS'in (English: Pseudomonas quinolone signal / (*Pseudomonas* kinolon sinyali)) bir sinyal olarak hareket etmesi için en azından RhlR'nin gerekli olduğu bildirilmiştir (Pesci ve diğ., 1999). İlaça dirençli bakterilerde çekirdek algılamanın inhibisyonu, antipatojenik ajanların geliştirilmesi ve mikrobiyal enfeksiyonların kontrolü için etkili bir strateji olarak kabul edilir (Gholami ve diğ., 2020). Ayrıca, *P. aeruginosa*'nın kritik bir virülans faktörü olarak piosiyanın, çekirdek algılama sisteminin kontrolü altında düzenlenir ve salgılanır (Dehbashi ve diğ., 2020). Pili'nin, *P. aeruginosa*'nın çevresel suşları tarafından solunum yolunun ilk kolonizasyonu ile ilişkili ana adezin olduğu düşünülmektedir (Saiman ve Prince, 1993). Lipopolisakkaritlerden oluşan dış zarı antibiyotik akışına karşı bir engeldir (Lam ve diğ., 2020).

Tablo 2.11. *P. aeruginosa* enfeksiyonları sırasında kullanılan virülans mekanizmaları (Ochsner ve Reiser, 1995, Wilson ve Dowling, 1998, Lyczak ve diğ., 2000, Veessenmeyer ve diğ., 2009, Pier ve Ramphal, 2010, Carroll, 2013d, Lee ve Zhang, 2015, Procop ve diğ., 2017, Maresso, 2019)

Konum veya Sınıf	Örnekler	Etkinlik/Konak Üzerindeki Etkiler
Hücre yüzeyi	Aljinat (Mukoid ekzopolisakkarit)	Antifagositik/opsonik öldürmeye direnme, epitele bağlılık, fagositlere ve antibiyotiklere bariyer, antikor ve kompleman bağlanmasını inhibisyonu.
	LPS	Endotoksik/antifagositik/önceden karşılaşılan O-antijenlere karşı önceden oluşturulmuş antikordan kaçınma.
	Pili	Seğirme hareketliliği, konak dokulara yapışma, biyofilm oluşumu.
	Kamçı (Flagella)	Hareketlilik, biyofilm oluşumu, konak dokulara ve münin bileşenlerine bağlılık.
	Tip III sekresyon faktörlerinin enjeksiyonu	PcrG, PcrV, PcrH, PopB ve PopD proteinleri tip III efektörler için enjeksiyon köprüsü oluşturur.
Dış zar	Siderophore reseptörleri	Mikrobiyal büyüme ve hayatta kalmak için demir sağlar.
	Çıkış pompaları	Antibiyotikleri çıkarır.
Tip III sekresyon	ExoS, ExoT, ExoU, ExoY	Hücreleri zehirler (ExoS/ExoT), sitotoksik (ExoU), aktin hücre iskeletini bozar.
Salgılanan proteazlar	LasA proteaz, LasB elastaz, alkalın proteaz, proteaz IV	Konakçı bağışıklık efektörlerini (antikor, tamamlayıcı, vb.) bozar. Matris proteinlerini bozar. Mukus salgısını uyarır ve doku hasarı oluşturur.
Demir alımı	Pyoverdin, pyochelin	Bakteriyel kullanım için konakçıdan demirin temizlenmesi.
Salgılanan toksinler	Ekzotoksin A	Protein sentezini inhibe eder. Doku nekrozuna neden olur. Safılaştırılmış formda enjekte edildiğinde hayvanlar için öldürücüdür.
	Lökosidin	Nötrofiller ve lenfositler için sitotoksiktir.
	Fosfolipazlar	Doku hasarı oluşturur.
	Hemolizinler	Kırmızı kan hücrelerinin hemolizi.
	Rhamnolipidler	Mukus salgısını uyarır, epitel boyunca iyon taşınmasını etkiler, hemolize sebep olur.
Salgılanan oksidatif faktörler	Piyosyanin, ferripyochelin	Reaktif oksijen türleri üretir: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ; O <sub>2</sub> inflamatuvar, epitel hücre fonksiyonunu bozar.
Çekirdek algılama	LasR/LasI, RhlR/RhII PQS/MvfR ve IQS	Biyofilm oluşumu, virülans faktörü sekresyonunun düzenlenmesi.

Dış zar proteini değişikliği, zar geçirgenliğinde bir değişikliğe neden olur. İlaç hidrolize edici enzimler ilaçları hidrolize ederken ilaç değiştirici enzimler ilaçları değiştirerek onları etkisiz hale getirir. Bazı enzimler, ilacın hedefine bağlanamayacağı şekilde hedef değişikliklerine neden olur veya çıkış pompalarında yer alan genlerin ekspresyonu artar, bu da ilaçların hücrelerden pompalanmasıyla sonuçlanır. Biyofilmler fiziksel engel görevi görür ve antibiyotiklerin hücreye girmesini önler. Salgı sistemleri, hücrenin hayatta kalmasına ve patojenitesine yardımcı olan birkaç protein salgılar (Azam ve Khan, 2019). Şekil 2.15.'de *P. aeruginosa*'da antimikrobiyal direnç mekanizmaları için verilen görsel yer almaktadır.



Şekil 2.15. *P. aeruginosa*'da antimikrobiyal direnç mekanizmaları (Azam ve Khan, 2019)

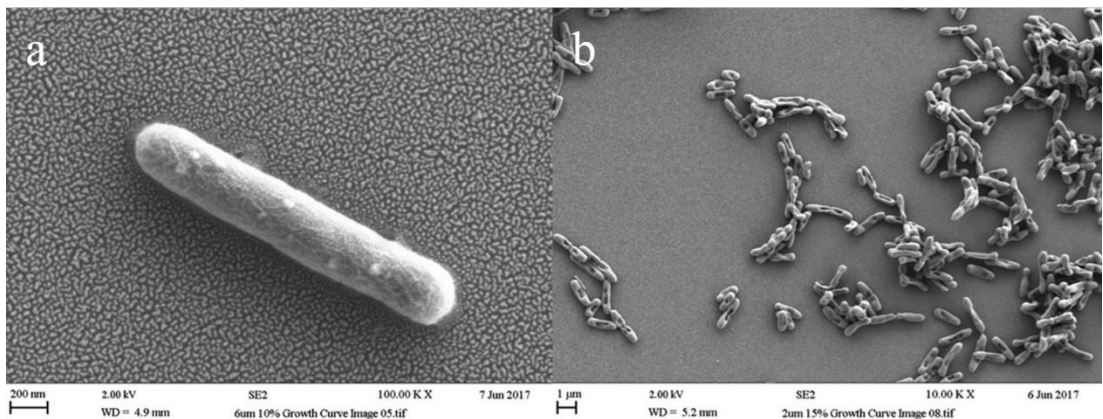
*P. aeruginosa* antibiyotikleri hücre içerisinden dışarı pompalayan efflux sistemleri, kısmı dış membran geçirgenliği,  $\beta$ -laktam antibiyotikleri inaktive eden  $\beta$ -laktamaz enzimlerin üretimi gibi mekanizmalarla antibiyotiklere karşı yüksek intrensik dirence sahiptir (Breidenstein ve diğ., 2011, İbrahim ve Heydarlou, 2020). Bu nedenle *P. aeruginosa* antibiyotik direncine katılan mekanizmaları anlamak önemlidir (Breidenstein ve diğ., 2011). *P. aeruginosa*, bir antibiyotik direnci fenomenini temsil eder ve pratik olarak bakteriyel direncin tüm bilinen enzimik ve mutasyonel mekanizmalarını gösterir (Strateva ve Yordanov, 2009).

*P. aeruginosa* birçok sistemde oldukça ciddi enfeksiyonlardan sorumlu olup yüksek mortalite ile seyretmekte ve çoğu antibiyotiklere karşı dirençlidir. Bu nedenle enfeksiyonların tedavisi genellikle zordur (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004,

Madigan ve diğ., 2011, Carroll, 2013d). Önceki antibiyotik kullanımının artmış nozokomiyal pnömoni riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımı, üst solunum yolundaki bakteri florasını değiştirerek dirençli nozokomiyal patojenlerin hastaları kolonize etmesine izin verir ve daha sonra pnömoniyeye neden olur. MV süresi, hastanede kalış süresi, artan yaş ve altta yatan hastalığın şiddeti de bu enfeksiyonlara yatkınlık yaratır (Hauser ve diğ., 2002).

İlaça dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının artan yaygınlığı sebebiyle *P. aeruginosa* (karbapenem dirençli) DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) (English: World Health Organization (WHO)) tarafından yayımlanan raporda yeni tıbbi karşı önlemlerin geliştirilmesi, alternatif ve yenilikçi yeni tedavilerin keşfine acilen ihtiyaç duyulan “kritik öncelikli patojenlerden” biri olarak kategorize edilmiştir (WHO, 2017, Baker ve diğ., 2020, Tahrioui ve diğ., 2020). Sahip olduğu genetik esneklik *P. aeruginosa*'nın çoklu ilaç direncine önemli katkıda bulunmaktadır (Baker ve diğ., 2020). *P. aeruginosa*'nın yüksek iç direnci, yeni ilaçlar bulmayı çok zorlaştırmaktadır (Breidenstein ve diğ., 2011). İçsel direnç mekanizmaları, hücre yapılarının doğal özelliklerini kodlayan bakteriyel genomdaki genlerin varlığından ve toksik moleküllere ve antimikrobiallere karşı koruma sağlayan bileşimden kaynaklanmaktadır (Moradali ve diğ., 2017). Akış sisteminin  $\beta$ -laktamaz ve düşük dış membran geçirgenliği ile kombinasyonu, antibiyotik moleküllerinin bakterilerin dış membranından girmesi içsel direnci tetiklemektedir. Ortamdaki antibiyotik konsantrasyonunun artması dış zarın düşük geçirgenliğine yardımcı olur, porin protein kanalları yardımıyla daha büyük bileşiklerin ve antibiyotiklerin hücreye girişine izin verir ve bakterileri dirençli hale getiren bu yavaş süreç organizmanın direncinin artmasına yardımcı olur. *P. aeruginosa* iç direncin haricinde uyarlanabilir (adaptif) direnç ve edinilmiş direnç mekanizmalarına sahiptir. Uyarlanabilir direnç: Fiziksel ve kimyasal streslere, büyüme durumlarına bağlı olan ve antibiyotiklerin varlığında hücre içinde düzenli işlemlerin başlamasını destekleyen ve indükleyicilerin çıkarılmasında birincil duruma geri dönen direnç olarak bilinir. Edinilmiş direnç, transdüksiyon, transformasyon ve konjugasyon yoluyla plazmidlerin, profajların, DNA elementlerinin ve transpozonların transferini içerir. Bu yatay transfer, *P. aeruginosa*'da  $\beta$ -laktam ve aminoglikozid direncini gösterir (Mohanty ve diğ., 2020).

Kromozomal  $\beta$ -laktamazlar, genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar, porin kanalları mutasyonları ve akış pompaları, oldukça geçirimsiz bir dış zar dahil olmak üzere çoklu direnç mekanizmalarına sahip olması nedeniyle *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisi önemli bir sorun haline gelmiştir (Driscoll ve diğ., 2007, Lodise ve diğ., 2007, Carroll, 2013d). Çoğunlukla bu mekanizmalar eşzamanlı olarak var olur ve bu nedenle birçok suşa karşı birleşik direnç sağlar (Strateva ve Yordanov, 2009). *P. aeruginosa* ile ilişkili önemli enfeksiyonlar tek ilaç ile tedavi edilmemelidir. Çünkü bu terapi ile başarı oranı düşüktür ve tek ilaçlar kullanıldığında bakteriler hızla direnç geliştirebilir (Carroll, 2013d). Örneğin: Karbapenemler, ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonları vakalarını tedavi etmek için birinci basamak ajanlar olarak kabul edilir. Buna rağmen, CRPA (English: Carbapenem Resistant *P. aeruginosa* / (Karbapenem Dirençli *P. aeruginosa*)) son yıllarda yüksek mortalite, morbidite, uzun hastanede kalış ve artan maliyetlerle ilişkili olarak artmaktadır (Jabalameh ve diğ., 2018). Bu nedenlerden dolayı, özellikle karbapenemler gibi son çare olarak kullanılan antibiyotiklerin ihtiyatlı kullanımı, oldukça dirençli klonların ortaya çıkmasına yol açabilecek evrimsel baskıyı önlemek için son derece önemlidir (Meletis ve Bagkeri, 2013). *P. aeruginosa*'nın duyarlılık paternleri coğrafi olarak değişir ve duyarlılık testleri antimikrobiyal tedavinin seçimine yardımcı olarak yapılmalıdır (Carroll, 2013d). Çalışılan diğer mikroorganizmalar olan *E. coli*, *S. aureus* ve *E. faecalis* ile *P. aeruginosa*'da çoklu ilaç direnci ve biyofilm oluşturma potansiyeline sahiptir (Madigan ve diğ., 2011, Bolocan ve diğ., 2019).

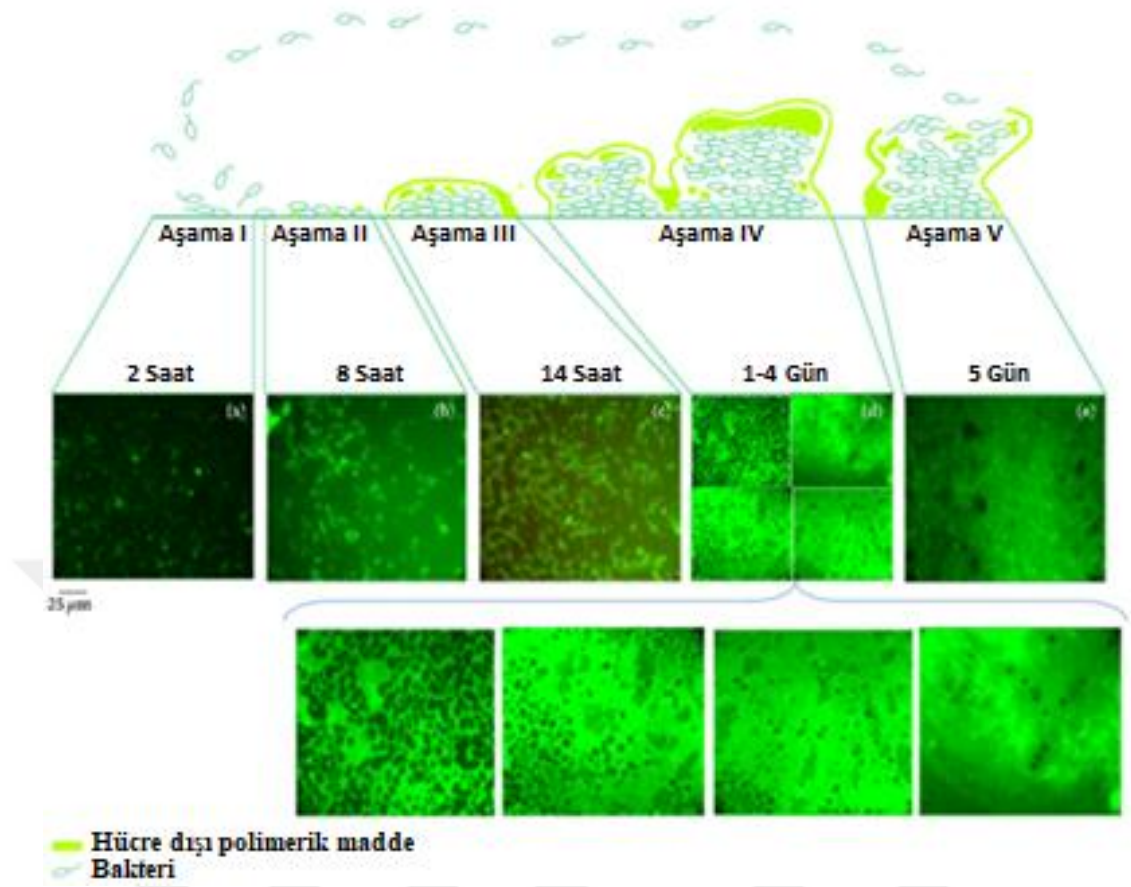


Şekil 2.16. *P. aeruginosa* TEM görüntüleri a.) Planktonik form, b.) Biyofilm oluşumu (Amin ve diğ., 2020)

*P. aeruginosa* hem biyofilm hem de planktonik formlarda bulunabilir (Azam ve Khan, 2019). Şekil 2.16.'da *P. aeruginosa*'da planktonik form ve biyofilm oluşumuna ait TEM görüntü örnekleri yer almaktadır. Biyofilm oluşumu bakteriyi antibiyotiklere karşı oldukça dirençli hale getirmektedir. *P. aeruginosa* izolatlarından pek çoğu biyofilm oluşturmaktadır (Barnes ve diğ., 2019). *P. aeruginosa* biyofilm çalışmaları için bir model organizmadır (Azam ve Khan, 2019). Biyofilm büyüme şekli, *P. aeruginosa* bakterilerinin hayatta kalma stratejisidir (Høiby ve diğ., 2001). Biyofilmlerde büyüyen bakteriler genellikle mikrokoloniler olarak bilinen çok hücreli, üç boyutlu yapılar geliştirir (Webb ve diğ., 2003). Biyofilmler, bakterileri antimikrobiyal ajanlardan koruyan EPS (English: Extracellular Polymeric Substance / (Hücre Dışı Polimerik Madde)) olarak bilinen bir polisakarit matrisine gömülü mikroorganizma birikimleridir (Lam ve diğ., 2020). Biyofilm oluşumunun ilk adımı, bakteriler tarafından sentezlenen ekzopolisakkaritlerin mikrobiyal hücrenin yüzeye yapışmasıdır (Kalishwaralal ve diğ., 2010). Biyofilm gelişimi, planktonik bakterilerin yüzeye eklenmesi ile başlayan, ardından mikrokolonilerin oluşumu ve daha sonra bireysel bakterilerin yanı sıra tüm topluluğun ekzopolisakkaritlerle çevrili olduğu farklılaşmış yapıların geliştirilmesiyle devam eden koordineli bir dizi olaydır (Ventre ve diğ., 2006). *P. aeruginosa* biyofilm gelişimi için önemli olan diğer bir faktör de hareketliliktir. Hareketlilik ve biyofilm oluşumunda rol oynayan iki hücre yüzeyi eklentisi flagella ve tip IV pili'dir (Shrout ve diğ., 2006).

Biyofilmler, birbirlerine ve bir yüzeye bağlı oldukça organize, yapılandırılmış bakteri topluluklarıdır ve oluşumları karmaşık bir şekilde çekirdek algılama sistemi ile bağlantılıdır (Gellatly ve Hancock, 2013). Biyofilmler olgunlaştıkça, hücre yoğunluğundaki artış, besin ve oksijen kullanılabilirliği gradyanları oluşturarak metabolik aktivitede ve büyüme hızında bir azalmaya neden olur; ayrıca, hücre yoğunluğundaki artış, QS sistemlerinin aktivasyonuna da yol açar. Öte yandan, besin açlığı ve oksijen sınırlaması, genel stres tepkisini ve dışarı akış pompalarının yukarı regülasyonunu tetikler. Son olarak biyofilmde bulunan çevresel koşullar yüksek konsantrasyonlarda antimikrobiallere dirençli fenotipik/kalıcı varyantları da indükler veya seçer. Bu farklı mekanizmaların her birinin, bakteriyel biyofilmler tarafından gösterilen genel dirence nasıl katkıda bulunduğunu kesin olarak açıklığa kavuşturmak için ek çalışmalar gerekmektedir (Drenkard, 2003).





Şekil 2.17. Glikoz minimal ortamında, *P. aeruginosa* PAO1'in biyofilm yaşam tarzı döngüsü (Rasamiravaka ve diğ., 2015)

Şekil 2.17.'de glikoz minimal ortamında, *P. aeruginosa* PAO1'in biyofilm yaşam tarzı döngüsü örnek olarak verilmiştir. Döngü beş ana fenotipik adıma bölünebilir. Süreç, planktonik bakterilerin büyümeye uygun bir yüzeye tersine çevrilebilir yapışmasıyla başlar (Aşama I), ardından hücre dışı polimerik matriste mikro koloniler oluşturan geri dönüşümsüz bakteri bağlanması ile devam eder (Aşama II). Sonrasında, bakteriyel mikrokoloniler genişler ve bunların birleşmesi kolonize olmayan boşlukla birlikte daha yapılandırılmış bir fenotipe yol açar (Aşama III). Daha sonra kolonize olmayan boşluklar, tüm yüzeyi kaplayan bakterilerle doldurulur (Aşama IV). Bu arada, üç boyutlu toplulukların büyümesi gözlenir (Aşama III ve IV). Son olarak bakteriler sesil yapıdan dağılır, diğer yüzeyleri yaymak ve kolonize etmek için planktonik duruma yeniden girer (Aşama V) (Rasamiravaka ve diğ., 2015).

Biyofilmlerde yaşayan bakteriler, antibakteriyel bileşiklere planktonik bakterilere göre 1000 kat daha dayanıklı olabilir (Drenkard, 2003, Mah ve diğ., 2003, Mulcahy ve diğ., 2008). Bu durum antimikrobiyallere biyofilm direncine katılan mekanizmaların bazılarının planktonik bakterilerde antimikrobiyal dirençten sorumlu mekanizmalardan farklı olabileceğini gösterir. Biyofilm boyunca bakteri yoğunluğundaki farklılıklar biyofilm yapısı içinde besin gradyanlarını ve oksijen kullanılabilirliğini belirler (Drenkard, 2003). eDNA (English: Extracellular DNA / (Hücre Dışı DNA)) *P. aeruginosa* biyofilm oluşumu ve biyofilmi daha kararlı hale getirmek için bir yapıştırıcı görevi görerek katkıda bulunur (Sarkar, 2020). Mikroorganizmalar tıbbi ve cerrahi metaller, plastikler veya kristaller gibi biyomalzemelere yapışır ve büyür (Guridi ve diğ., 2019). Biyofilmler, kateterler ve ETT'ler gibi yerleştirilmiş tıbbi ekipman üzerinde oluşabilir (Gellatly ve Hancock, 2013).

Bakteriyel biyofilmlerin antibiyotik ve dezenfektan direnci, dayanıklılıklarına büyük ölçüde katkıda bulunur ve bu nedenle, biyofilmler önemli bir tıbbi sorundur (Gellatly ve Hancock, 2013). Biyofilm oluşturan mikroorganizmalar için kullanılan dezenfektanların ve antiseptiklerin etkisinin dikkate alınması gereken çok önemli faktörlerdir (Guridi ve diğ., 2019).

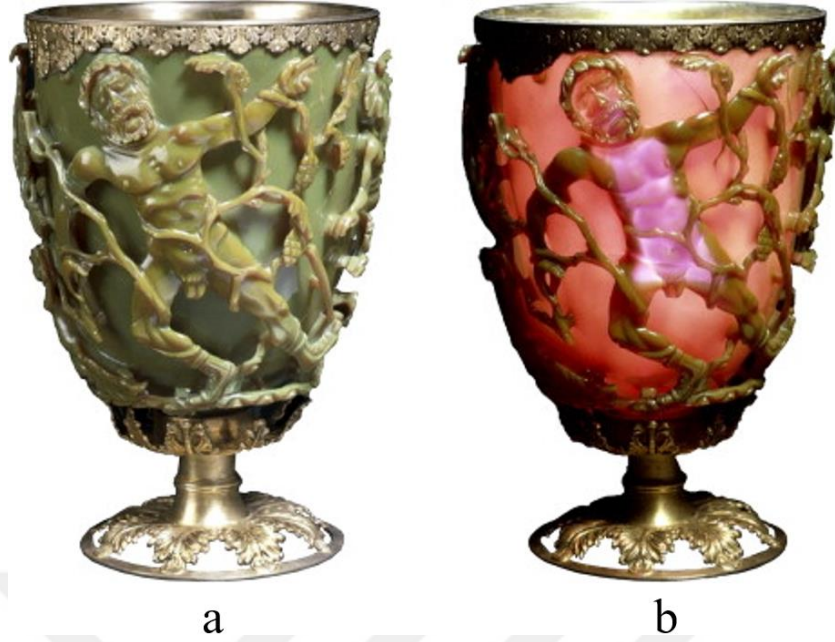
Epidemiyolojik çalışmalar sonuç olarak: İlaça dirençli *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların morbidite, mortalite, cerrahi müdahale ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve kronik bakımda ve enfeksiyonun tedavi edilmesinin genel maliyetinde önemli artışlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Lister ve diğ., 2009). Bu nedenle, bu tür bakterilere karşı alternatif antimikrobiyal direnç tedavileri geliştirmeye acil bir ihtiyaç vardır (Azam ve Khan, 2019).

### 3. NANOTEKNOLOJİ

#### 3.1. Geçmişten Günümüze Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, tıpta yeni uygulamalar oluşturmak için en umut verici alanlardan biridir (Chen ve Schluesener, 2008). Son zamanlarda nanoteknoloji, bilim ve teknolojinin çeşitli alanlarında büyük olanaklar sunmuştur. Farmasötik nanoteknoloji sayısız avantajı ile birçok araştırmacının ilgisini giderek daha fazla çekmektedir. NM'lerin (Nanomalzeme) ilaç dağıtım sistemlerinde uygulanması, iyileştirilmiş terapötik etkiler ve fizikokimyasal özellikler ile dozaj formlarında yenilikler getiren yirmi yıldan fazla bir süredir araştırılmıştır. Çeşitli NP türleri ve türevleri, potansiyel antimikrobiyal etkileri nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Dizaj ve diğ., 2014). Nanoteknoloji, halihazırda bilinen antimikrobiyal bileşiklerin boyutları değiştirerek biyolojik özelliklerini yeniden keşfetme fırsatları sunar (Lara ve diğ., 2010).

Aslında nanoteknolojik ürünlerin kullanımı beklenilenden çok daha eskiye, antik döneme kadar uzanan bir geçmişe dayanmaktadır. Bu konudaki tarihsel gelişimi biraz incelediğimizde, 4. yy.'da Romalılar tarafından kullanılmış Lycurgus Kupası (Şekil 3.1.) karşımıza çıkmaktadır. Kral Lycurgus'un Ambrosia tarafından yeraltı dünyasına sürüklendiğini temsil etmekte olup antik dönem cam endüstrisinin en büyük başarı örneklerinden biri olarak kabul edilir. Halen British Museum'da sergilenmektedir. Nanoteknolojik üretimin günümüze ulaşabilmiş en eski ve nadir örneklerindedir. Yaygın olarak bilinmesi sebebiyle literatürde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık 1600 yıllık kupanın en önemli özelliği renk değiştirmesidir. Lycurgus Kupası dışarıdan aydınlatıldığında yeşil, arkadan aydınlatıldığında ise mor-kırmızı rengini almaktadır. Bu durumun sırrı ancak 1990 yılında atomik kuvvet mikroskobu kullanılarak çözülebilmiştir. Kupanın olağandışı renklenmesinden sorumlu olan içeriğindeki 40 ila 100 nm aralığında boyutlara sahip olan Au, Ag ve Cu parçacıklardır (Loos, 2015, Yakar, 2018a).



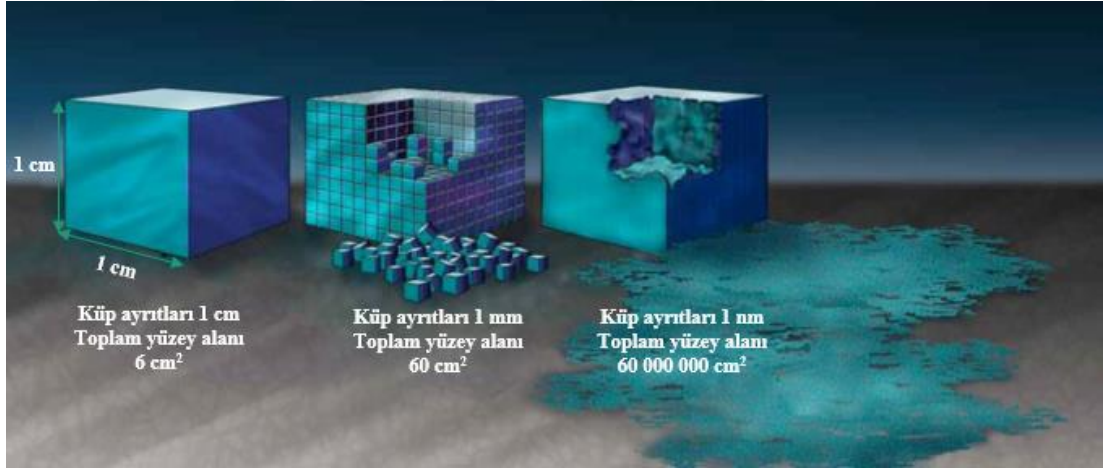
Şekil 3.1. Lycurgus Kupası a.) Dışarıdan aydınlatıldığında yeşil, b.) İçeriden aydınlatıldığında mor-kırmızı görünür (Loos, 2015)

Tarihte bilinen nanoteknolojiye ait örneklerden bir diğeri ise 6. ve 15. yy. arasında özellikle Avrupa katedral pencerelerinde sıklıkla kullanılan vitraylardır. Altın klorür ve diğ er metal oksitlerin ve klorürlerin NP'lerini içeren vitrayların günümüze kadar gelen örnekleri hala göz kamaştır an renklere sahiptirler. 9. ile 17. yy. arasında İslam dünyasında ve sonrasında Avrupa'da kullanılan canlı, ışıltılı, parlak seramik sırların Ag, Cu veya diğ er metalik NP'leri iç erdiği belirlenmiştir. 13. ila 18. yy.'larda keskinliğ i, esnekliğ i ve dayanıklılığ ıyla meş h ur Dımış ki kılıçlarının yapımında da C nanotüpleri ve Fe<sub>3</sub>C nanotelleri kullanılmış tır (Yakar, 2018a).

NP'lerin ilk gözlemleri ve boyut ölçümleri, kolloid çözeltilerinin heterojen doğasını ortaya koymas ı ve kulland ığı yöntemler nedeniyle 1925 Nobel Kimya Ödülü sahibi Richard A. Zsigmondy tarafından 20. yy.'ın başında gerçekleştirildiğ i zamandan beri modern kolloid kimyasında temel hale gelmiştir (Zsigmondy, 1926, Nunes ve diğ ., 2019).

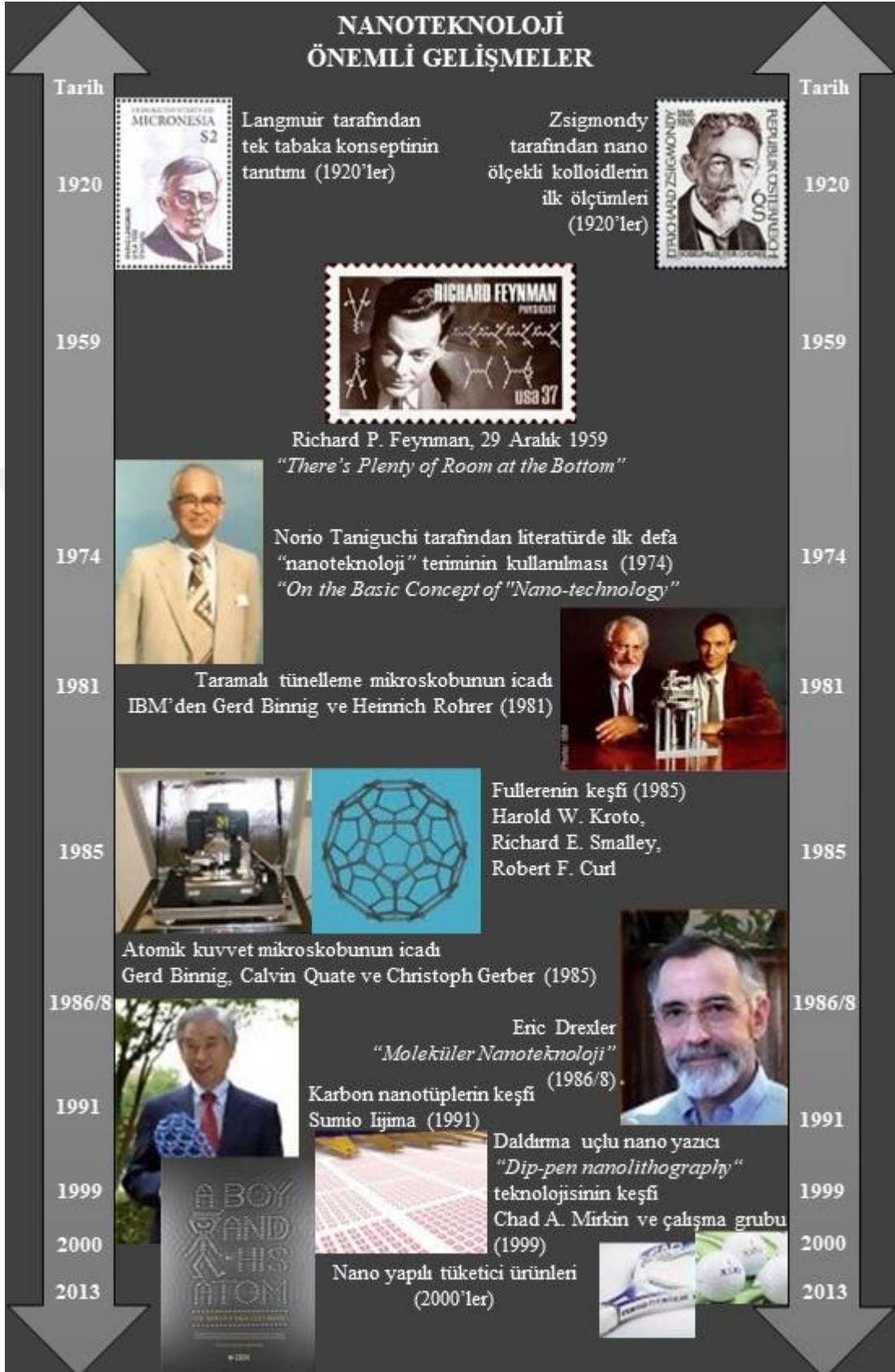
Zsigmondy, "nanometre" terimini açıkça partikül boyutlarını karakterize etmek için kullanan ilk kişiydi (Nunes ve diğ ., 2019). Aynı zamanda, 1932 Nobel Kimya Ödülü sahibi Irving Langmuir, bir molekül kalınlığında bir malzeme tabakası olan tek tabaka kavramını tanıtmıştır (Langmuir, 1933, Nunes ve diğ ., 2019).

Fizik alanında 1965 yılı Nobel ödülüne sahip Richard P. Feynman, 29 Aralık 1959'da Caltech'te Amerikan Fizik Cemiyeti'nin toplantısında yaptığı meşhur konuşması "There's Plenty of Room at the Bottom"(Altta Pek Çok Oda Var)( "Altta Bol Miktarda Yer Var") günümüzde nanoteknoloji alanında mihenk taşı ve bir başlangıç olarak kabul edilmektedir. Richard P. Feynman konuşmasında özel ölçme ve üretim yöntemlerinin geliştirilmesiyle atom ve molekül büyüklüklerinde imalat yapılabileceğinin mümkün olabileceğini ve bu sayede birçok yeni keşiflerin olabileceğini nanoteknoloji kelimesini kullanmaksızın fikir olarak dile getirmiştir (Feynman, 1960). Bu fikir literatürde yer alan "boyut etkisi" ile doğrudan ilişkili ve birbirini tamamlar niteliktedir (Şekil 3.2.) (Loos, 2015). Bu durum malzemenin temas alanının ve reaktifliğinin artmasını sağlamaktadır. Boyut etkisi ayrıca NM'lerin sınıflandırılmasında da önemli bir yere sahiptir.



Şekil 3.2. Nanoyapılı malzemeler tarafından sağlanan artan yüzey alanının etkisi görseli (URL-16)

Richard P. Feynman'ın konuşmasından günümüze nanoteknoloji alanında devrim niteliğinde gelişmeler yaşandı. Bu gelişmelerin kısa bir özeti Şekil 3.3.'te mevcuttur. Feynman'ın konuşmasından sonra bu alanda ikinci dönüm noktası olarak nitelendirilebilecek gelişme "On the Basic Concept of "Nano-technology" isimli yayınında Norio Taniguchi tarafından 1974 yılında literatürde ilk defa nanoteknoloji teriminin kullanılmasıdır (Taniguchi, 1974).



Şekil 3.3. Nanoteknoloji alanındaki önemli gelişmeler (Nunes ve diğ., 2019, URL-17)

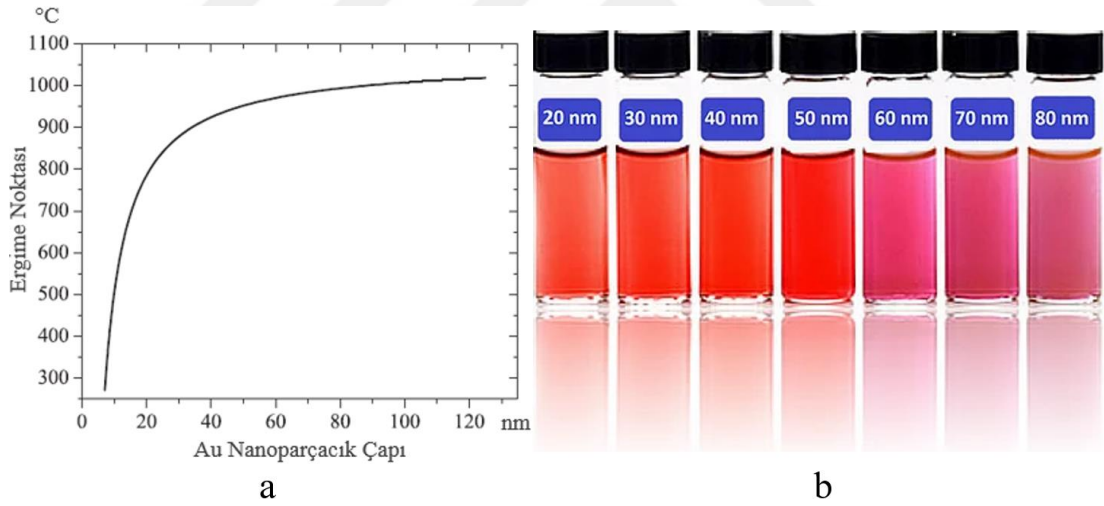


Nanoteknoloji ve NM'ler ile ilgilenen pek çok kişi, kurum, kuruluş vardır (Jeevanandam ve diğ., 2018). Farklı ulusal ve uluslararası otoriteler, bilimsel komiteler ve kuruluşlar tarafından çok çeşitli tanımlar kullanılmaktadır (Calderón-Jiménez ve diğ., 2017); ancak, NM'ler için uluslararası kabul görmüş tek bir tanım mevcut değildir ve bu duruma Jeevanandam ve diğ., (2018) makalesinde bu konuya detaylı yer vermişlerdir. NM'ler, yalnızca minyatürizasyonda yeni bir aşama olarak düşünülmemelidir, tümüyle yeni bir alandır. NM'ler, atomik ve kuantum fenomenleri ile hacimsel (bulk) malzeme ölçeğinin arasında yer almaktadır (Çıracı ve diğ., 2004). Kuantum mekaniği kuralları tarafından yönetilen basit bir molekül veya atomdan daha büyük ancak Newton'un hareket yasasında bahsedilen nesnelere oldukça küçüktür (Yakar, 2018b).

Geleceğin teknolojilerinin atom, molekül ve nanoküme boyutlarında; malzemenin şeklinin kontrol edilmesi, nanoyapıların organize edilmesi, aygıtlara dönüştürülmesi, malzemenin ve yüzeylerin tasarlanması, işlenmesi üzerine gelişeceği öngörülmektedir (Çıracı ve diğ., 2004). Genel anlamda nanoteknolojinin potansiyel faydaları: 1.) Malzemelerin atomik veya moleküler özelliklerinden yararlanma yeteneği, 2.) Daha iyi özelliklere sahip daha yeni malzemelerin geliştirilmesi olarak değerlendirilebilir (Jhaveri ve Balaji, 2005). Nano yapılar, atomsal ve nano boyuttaki sistemleri ifade eder. Mekanik, fiziksel, kimyasal ve termal süreçlerin biri veya birkaçı bir arada kullanılarak elde edilirler (Işıtan, 2018). Nanometrik yapılar sadece boyut olarak neredeyse atomik ölçeğe kadar inen yapılar olmakla kalmaz (Boca, 2018). Malzemelerin makro/mikro ve nano boyutta sahip olduğu optik, mekanik, elektriksel ve renk gibi özellikleri farklılık; hatta tam tersi bir özellik gösterebilir (Işıtan, 2018). NP'lerin faydası; kimyasal özelliklerinin belirli parametrelerine ve boyut, şekil, spesifik yüzey alanı, en-boy oranı, aglomerasyon/agregasyon durumu, boyut dağılımı ve yüzey morfolojisi, topografisi gibi fiziksel özelliklere bağlıdır. Kristaller durumunda, kristallik ve kusurlar gibi yapısal özellikler önemlidir. Yapısal formül, moleküler yapı gibi çeşitli kimyasal özellikler, NM'nin bileşimi (safılık derecesi, bilinen safsızlıklar veya katkı maddeleri), faz yapısı, yüzey kimyası (bileşim, yük, gerilim, reaktif bölgeler, fiziksel yapı, fotokatalitik özellikler ve zeta potansiyeli) ile hidrofilitiklik, lipofilitiklik vb. de etkilidir (Mohan Bhagyaraj ve Oluwafemi, 2018). Bu özellikler tamamen eşsiz ve beklenmedik olabilmektedir (Boca, 2018).



Makro seviyede oluşmayan bazı özellikler, nano boyutta ortaya çıkabilir (Işıtan, 2018). Örnek: Au sarı renklidir ve ergime noktası 1063°C'dir. Ancak 2 nm düzeyine inildiğine ergime noktası 500 °C'ye kadar inebilmektedir (Loos, 2015). Şekil 3.5.'te örneklendiği üzere Au NP'leri yüzey plazmon rezonansından kaynaklı olarak farklı renklenme özelliklerine sahiptir (Choi ve Baker, 2007). Boyut arttıkça, Au'nun koloidal süspansiyonunun rengi kırmızıdan sarıya değişir. NP'lerin rengi, ışık dalga boylarına sahip partiküllerin dış elektron bantlarının rezonansı olan yüzey plazmon rezonans etkisinden kaynaklanmaktadır. Işık fotonları; parçacıkların dış elektronlarını harekete geçirdiğinde, metal parçacıkların üzerindeki dış elektronlar belirli dalga boylarında titreşir ve bu rezonansa karşılık gelen ışığı emer. Partikül boyutunun renkle ilişkisi iyi bilinmektedir ve matematiksel olarak Mies ve Rayleigh saçılma teorileri ile belirlenir (Mohan Bhagyaraj ve Oluwafemi, 2018). Prosesin yanında NP'lerin fiziki ve kimyasal yapısına göre bu özellikler değişebilmektedir. Kontrol mekanizmasının geliştirilmesiyle oda sıcaklığında dahi sıvı fazda Au eldesinin önü açılacaktır.



Şekil 3.5. a.) Au NP'lerin erime noktası ile parçacık büyüklüğü ilişkisi (Loos, 2015), b.) Farklı boyutlarda küresel Au NP içeren örneklerde renklenme (URL-18)

Nano düzeyde farklı özelliklerin ortaya çıkmasının başlıca nedeni, makro seviyede ölçülerin sürekli olup nano seviyede ise sürekli olmaması ve malzemenin boyutunun küçülmesiyle yüzey alanlarının hacimlerine oranlarının artmasıdır (Işıtan, 2018). Literatürde “boyut etkisi” olarak yer alır (Şekil 3.2.) (Loos, 2015). Artırılmış yüzey alanının yanı sıra kuantum etkileri de malzemelerin özelliklerinin değişmesinde önemli etkiye sahiptir (Yakar, 2018c).

### 3.2.1. Nanoteknolojide sınıflandırma

Nano ölçeği, maddenin atom seviyesindeki büyüklüğünden önceki son basamağıdır (Işıtan, 2018). Pek çok nano yapı malzeme türü rapor edilmiştir ve daha pek çok çeşidin gelecekte ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, sınıflandırmalarına ihtiyaç duyulmuştur (Jeevanandam ve diğ., 2018). Çeşitlilik arttıkça sınıflandırmaya olan ihtiyaç da artacaktır. Literatürde NM'ler için farklı sınıflandırma yöntemleri mevcuttur. Genel olarak kaynaklarına, boyutlarına ve kimyasal bileşenlerine göre sınıflandırma çeşitleri kullanılmaktadır (Yanık, 2019). Boyut ve malzeme bazlı sınıflandırmaların yanı sıra NP'ler ve nano yapı malzemeler de kaynağına göre doğal veya sentetik olarak sınıflandırılabilir: (i) Doğal NM'ler, doğada biyolojik türler tarafından veya antropojenik faaliyetler yoluyla üretilir. Özel mikro ve nano ölçekli şablonlar ve teknolojik uygulamalar için özelliklerle yapay yüzeylerin üretimi, doğal kaynaklardan kolayca elde edilebilir. Doğal olarak oluşan NM'ler, insan eylemlerinden bağımsız olarak Dünya'nın katmanlarında (yani hidrosferde, atmosferde, litosferde ve hatta biyosferde) bulunur. (ii) Sentetik NM'ler çevrede mekanik öğütme, motor egzozu gibi yanma tepkimeleri sonucunda tesadüfi olarak üretilir veya tasarlanmış şekilde fiziksel, kimyasal, biyolojik veya hibrit yöntemlerle sentezlenir. Tasarlanmış NM'ler arasındaki en büyük zorluk, mevcut bilginin davranışlarını tahmin etmek için yeterli olup olmadığı veya doğal NM'lerden farklı olarak çevreyle ilgili farklı bir davranış sergileyip sergilemedikleridir. Mühendislik ürünü NM'lerin üretimi için potansiyel uygulamalarla ilgili farklı kaynaklar kullanılmaktadır (Jeevanandam ve diğ., 2018).

NM sınıflandırması için ilk yayınlardan biri Gleiter, (2000)'e aittir. Makalede NM'ler, kristalografik yönelimlerine ve kimyasal bileşimlerine göre sınıflandırılmıştır. Tane sınırlarına dikkat çekmişlerdir. Bununla birlikte, Jeevanandam ve diğ., 2018; NP'lerin ve NM'lerin boyut faktörünü dikkate alınmadığından Gleiter şemasının tam olarak tamamlanmadığını savunmaktadır. Pokropivny ve Skorokhod, (2007) makalelerinde boyut faktörünü de detaylı olarak ele almışlardır. Nanoyapıların nano yapı malzemelerden ayrılması gerektiğini savunmuşlardır. Gereğe olarak biçimlendirici nanoyapıların bir biçim ve boyutsallıkla karakterize edilirken nano yapı malzemelerin ek olarak bir bileşimle karakterize edildiğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle, nanoyapıların genel doğal özellik olan boyutsallığa göre, bir boyut ve şekil veya form bütünleştirilerek doğru bir şekilde sınıflandırılması gerektiğini

bildirmişlerdir. Bu kapsamda yaptıkları sınıflandırmada; nanoyapı sınıflarının 0B kümeleri ve parçacıkları, 1B nanotüpler ve nanoteller, 2B nanoplakalar ve katmanlar gibi temel birimlerden oluşturulması önerildi. Makalede yer alan 36 ana nanoyapı sınıfından oluşan koleksiyon seti, boyut etkileriyle birlikte nano yapı malzemelerin ve nano mimarili nano cihazların özelliklerini niteliksel olarak tahmin etmemizi sağlar. Makalede ayrıca "Nanoyapı yüzey formlarının mühendisliği" kavramını, nanomalzeme biliminde ve nanoteknolojide "tane sınırları mühendisliği" kavramını genişleten bir gelişme olduğuna vurgu yapılmaktadır. Pokropivny ve Skorokhod, (2007)'ye göre tüm nanoyapılar, düşük boyutsallığa sahip 0B, 1B ve 2B'ye sahip temel birimlerden (bloklar) oluşturulabilir. 3B üniteler, 3B matris dışında düşük boyutlu nanoyapılar oluşturmak için kullanılmadıkları için hariç tutulmuştur. Ancak, 0B, 1B, 2B nano yapıları içeriyorsa, 3B yapılar nano yapı malzemeler olarak kabul edilebilir. Bu, Gleiter'in nano yapı malzeme sınıflandırmasında değerlendirdiği durumdur (Pokropivny ve Skorokhod, 2007). (Sınıflandırmalar hakkında daha detaylı bilgi için: Gleiter, (2000) ile Pokropivny ve Skorokhod, (2007)). Temel malzeme grupları olan metal, seramik, polimer ya da kompozit sistemlerin fonksiyonelliğinde büyük bir gelişim sağlayan boyutları 1-100 nm arasındaki NP'ler, nano boyutlu malzemelerin olduğu kadar nanoteknolojinin de temelini oluşturmaktadır (Yakar, 2018c). NM'lerin sınıflandırılması mümkün olduğu kadar basit olmalıdır. Avrupa Komisyonu tarafından desteklenen 6. Çerçeve Programında desteklenen proje kapsamında Loeffler ve diğ., 2005'te yayımlanan raporlarına göre yaygın kullanım alanlarına ve temel malzeme gruplarına uygun olarak NM'lere iyi bir genel bakış sağlamak için 7 ana NM kategorisi tanımlanmışlardır: 1.) C bazlı NM'ler, 2.) Nanokompozitler, 3.) Nanometaller ve nanoalaşımlar, 4.) Biyolojik nanomalzemeler, 5.) Nanopolimerler, 6.) Nanocamlar, 7.) Nanoseramikler. Nanoteknolojinin keşfinde önemli bir geçmişe sahip olduğu, gün geçtikçe artan kullanımları ve gelişmeye açık olduğu için C bazlı NM'lere ayrı bir kategori tanımlanmıştır. Jeevanandam ve diğ., (2018) çalışmasında yer verdikleri farklı ve daha da kısaltılmış bir başka sınıflandırma çeşidine göre de NM'ler: 1.) C bazlı NM'ler, 2.) İnorganik bazlı NM'ler, 3.) Organik bazlı NM'ler, 4.) Kompozit tabanlı NM'ler olarak 4 grupta toplanabilir. Nanokompozitler; C bazlı, metal bazlı veya organik bazlı NM'lerin herhangi bir formdaki metal, seramik veya polimer materyallerle herhangi bir kombinasyonu olabilir (Jeevanandam ve diğ., 2018).

### 3.3. Nanoparçacıkların Oluşumu ve Üretim Yöntemleri

NP'ler temelde, doğal olarak çevremizde bulunanlar ve belirli prosesler sonucu elde edilen mühendislik temelli NP'ler olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Çevremizde bulunan DNP (Doğal Nanoparçacıklar); yerküreyi kaplayan atmosfer, hidrosfer, litosfer ve biyosferde doğal bir veya birden fazla prosesle oluşabilmektedirler. Dünyayı kapsayan bütün yaşam alanlarında NP'ler mevcut olabildiği gibi güneş sistemimizdeki olaylardan etkilenerek de oluşabildiği için bu proseslere kozmik tozlar vb. NP'lerin oluşmasını sağlayan dünya dışı prosesler de dahil edilebilir. Doğal olarak su ve hava yolu ile taşınabilen NP'ler hemen her yerde bulunabilmektedir (Yakar, 2018b).

NP'lerin önemli özelliklerinin ortaya çıkarılmasıyla son zamanlarda NP'lerin planlı üretimi ile ilgili çok büyük gelişmeler yaşanmıştır (Yakar, 2018c). NM'lerin tasarlanmasını, üretimini ve işlevsel olarak kullanımını kapsayan nanoteknoloji alanındaki yeni malzemeler için en önemli adımlardan birisi metal NP'lerin üretimidir. NP'ler atomların agregalarıdır. Günümüzde aynı atomlardan oluşan saf metal NP'ler üretilebildiği gibi iki veya daha fazla farklı türden oluşan alaşım ve kompozit NP'ler üretilebilmektedir. Metal, alaşım ve kompozit NP'lerin sentezinde elde edilen önemli gelişmelerle 10 nm'nin altında dahi NP'lerin üretimi mümkün olabilmektedir ve boyuta bağlı çeşitli varyasyonlar sergileyebilmektedirler. Metal esaslı NP'ler geniş bir kimyasal aralık ve morfolojide üretilebilirler. Morfolojik olarak incelendiğinde; çekirdek-kabuk, katkılı, sandviç, boşluklu, küresel, çubuk benzeri ve çok yüzlü gibi farklı morfolojilere sahip metal, metal alaşımı, seramik ve polimer esaslı veya bunların karışımından istenilen özelliklere sahip NP'ler hazırlanabilmektedir. Au, Ag, Cu, Zr, Cd, Mg, Al, Fe, Ti, Pt, Pd gibi metallerin ve TiO<sub>2</sub>, ZnO, NiO, MnO<sub>2</sub>, Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Cu<sub>2</sub>O, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, ZrO<sub>2</sub>, In<sub>2</sub>O gibi metal oksitlerin de NP'leri yaygın olarak üretilip çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Arslan ve Sargın, 2018). NP'lerin fiziksel ve kimyasal özellikleri; sentez operasyon koşulları ile elementel kompozisyon, atomların diziliş konfigürasyonu, boyut, morfoloji vd. değişkenlerin kontrolü ile değiştirilebilmektedir. NP'lerin tekrarlanabilir antimikrobiyal etkilere sahip olabilmesi için, hedeflenen boyut ve konsantrasyonlara sahip NP'lerin tutarlı üretimi gereklidir (Ratti ve diğ., 2017).

NM'lerin sentezinde, aşağıdan yukarı ("bottom-up") ve yukarıdan aşağı ("top-down") olmak üzere iki temel yaklaşım söz konusudur (Hatay Patır ve Aslan, 2018). Aşağıdan yukarı yöntemlerde maddenin temel yapısı olan atomların ve/veya moleküllerin tek tek inşa ederek yapıların elde edilmesidir. Günümüz şartları ve teknolojisi ile aşağıdan yukarı yöntemler kullanılarak nano yapıların elde edilmesi oldukça karmaşık ve zor süreçler içermektedir. Yukarıdan aşağı yöntemlerde ise yığın halinde bulunan malzemeleri mekanik, fiziksel ve kimyasal olarak ayrıştırarak, nano boyuta indirgenmesi ve nano yapıların elde edilmesi sürecidir. Genel olarak karşılaştırıldığında yukarıdan aşağı yöntemler aşağıdan yukarı yöntemlere göre daha basit ve daha ucuz süreçler içerir (Ünlü, 2018).

Tablo 3.1. NP'lerin sentezi için yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yaklaşım (Ashik ve diğ., 2018)

NANOPARTİKÜL SENTEZİ		
Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım		Aşağıdan Yukarıya Yaklaşım
Fiziksel Yöntemler	Kimyasal Yöntemler	Biyolojik Yöntemler
Ark Deşarj Yöntemi	Birlikte Çökeltme Yöntemi	Bitki ve Özlerinin Kullanımı
Elektron Işını Litografi	Metal Tuzlarının İndirgenmesi	Mikroorganizmaların Kullanımı
İyon Katkılama	Elektrokimyasal Yöntemler	Yosun Kullanımı
İnert Gaz Yoğunlaşması	Mikroemülsiyon Yöntemi	Enzimler ve Biyomoleküllerin Kullanımı
Mekanik Öğütme	Piroliz	
Frezeleme	Fitokimyasal Yöntem	
Taşlama	Sonokimyasal Yöntem	
Sprey Piroliz	Sol-jel İşlemi	
Vakum Püskürtme	Hidrotermal Sentez	
Lazer Aşındırma	Sol-Jel	
Sonikasyon		
Kıvılcım Deşarjı		

Tablo 3.1.'de aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı yaklaşımlarına ait uygulanan proses örneklerine yer verilmiştir. Bu iki yaklaşımın altında sınıflandırılabilir farklı fiziksel, kimyasal ve biyolojik sentez yöntemleri ile geniş bir spektruma yayılan boyut ve yapılarda NM'ler elde etmek mümkündür (Yanık, 2019). Farklı bir bakış açısıyla; ilki mikrosistemlerin minyatürleştirilmesi ve ikincisi atomik ve moleküler seviyelerden yapılar inşa ederek doğayı taklit becerisi olarak literatürde yer edinmiştir (Guerrero-Ramírez ve Katime, 2011). Her yöntemin belirli sınırlamaları ve avantajları vardır (Jeyaraj ve diğ., 2019). Genel anlamda değerlendirildiğinde fiziksel yöntemlerin hızlı olması, indirgeyici olarak radyasyonun kullanılması ve tehlikeli kimyasallar içermemesi gibi avantajlarına karşın düşük verim, yüksek enerji tüketimi, çözücü kirliliği ve homojen dağılmaması gibi dezavantajları vardır. Kimyasal yöntemlerin yüksek verimli olmaları en önemli avantajlarıdır. Kimyasal yöntemlerde NP'lerin sentezlenme işlemleri su veya organik bir çözücü kullanılarak gerçekleştirilir. Genel olarak öncü bir metal, indirgeyici ve stabilizasyon ajanı kullanılır. Kullanılan hammaddelerin pahalı olması, ajanların toksik olması, sentez sırasında toksik yan ürünlerin oluşması ve partikül yüzeylelerinin istenilen saflıkta olmaması gibi dezavantajları vardır (Yanık, 2019). Bunun için minimum girdi ve atık ile üretim yapabilmek önemli ve geliştirilmeye açık bir alandır. Araştırmalar sonucunda geliştirilen biyolojik yöntemler kimyasal yöntemlerin dezavantajlarından dolayı bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Sandhu ve diğ., (2019) biyolojik yöntemleri ile ilgili geniş kapsamlı bir derleme çalışması yapmışlardır. Çalışmada farklı biyolojik sistemler ile Ag, Au, Cu, Zn, TiO gibi pek çok NP'nin üretimine ait örnek çalışmalara ait bilgiler yer almaktadır. Biyolojik yöntemlerde indirgeyici olarak bakteri, mantar, bitki özleri, vitaminler ve amino asitler gibi küçük biyolojik moleküller de dâhil olmak üzere çeşitli biyolojik yapı ve sistemler kullanılmaktadır. Çözücü olarak da toksik olmayan bir maddelerin kullanılmasına dikkat edilmeye çalışılmaktadır. Bakteriyel protein veya bitki özütlerini indirgeyici ajan olarak kullanılması ile NP'nin şeklinin, boyutunun ve dağılımının kontrol edilebilmesi önemli bir avantajdır. Biyolojik yöntemlerin diğer avantajları ise üretim için kullanılabilir çok çeşitli biyolojik kaynakların varlığı, zaman gereksiniminin azalması, üretilen NP'nin yüksek yoğunluğu, partikül agregasyonunun önlenmesi için gereken ilave adımın ortadan kaldırılabilme opsiyonu, yüksek kararlılık, suda çözünür NP üretilebilmesi ve çevre dostu olmasıdır (Yanık, 2019).

### 3.4. Nanoparçacıkların Şekil Kontrolü ve Yüzey Modifikasyon Mekanizmaları

NP'ler, mikro boyutlardaki emsali ile karşılaştırıldığında geliştirilmiş performans ile ayarlanabilir fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle teknolojik gelişmelerde öne çıkmıştır (Jeevanandam ve diğ., 2018, Yanık, 2019). NP'ler ile üretimde istenilen özelliklerin eldesi için şekil kontrolü önemli bir faktördür. NP sentez işlemleri için hazırlanan reaksiyon çözeltisi; temel bileşen (Örnek: Ag NP eldesi için  $\text{AgNO}_3$  kullanımı), başlatıcı monomerler, indirgeyici maddeler, çözücü, stabilizatörler ve diğer katkı maddelerini içermektedir. NP'lerin şekil kontrolünü etkileyen temel faktörler: Aşırı doygunluk, başlatıcı monomer ve katkı maddelerinin konsantrasyonu, pH etkisi, çözücü, sıcaklık, yüzey aktif ve katkı maddeleri olarak sıralanabilmektedir. Bu faktörler üretim prosesinin özelliklerine göre değişebilmektedir. Aşırı doygunluk; başlatıcı monomer konsantrasyonu, indirgeyici madde konsantrasyonu veya oranı gibi faktörlere doğrudan ilişkilidir. Klasik çekirdeklenme ve büyüme teorisine göre, çekirdeklenme ve büyüme oranının belirlenmesinde aşırı doygunluk doğrudan ve önemli bir rol oynamaktadır. Asit veya baz ( $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$  veya  $\text{NH}_3$ ) eklenerek pH'ın istenilen düzeye getirilmesi mümkündür. Çözeltideki içeriğine bağlı olarak NP'lerin şekillenmesi de etkilenmektedir. Farklı işlevsel gruplara sahip çözücüler NP'lerin şekil kontrolüne olanak sağlamaktadır. NP'lerin sentezinde reaksiyon sıcaklığındaki artış, aşırı doygunluğun veya çözeltideki başlangıç maddesinin indirgeme hızının artmasına, NP'lerin termodinamik kontrollü çekirdeklenme ve büyüme hızının artmasına ve böylece reaksiyon süresinin kısalmasına neden olmaktadır. NP'lerin geneli, nano boyutta yüksek yüzey serbest enerjisinden dolayı düzensiz ve istenmeyen şekillere sahip büyük parçacıklar halinde bir araya gelerek agrega oluşturma eğilimindedir. Yüzey aktif maddesi olarak bilinen katkı maddeleri NP'lerin yüzey enerjilerini azaltarak istenilen şekilleri elde etmede kullanılacak en uygun araçlar olarak kabul edilmektedir; bunun yanında yüzey aktif ve diğer katkı maddelerinin NP'lerin yüzeyinde oluşturduğu kararlı katmanlar, çözelti halindeki parçacıkları bir araya toplanmaya karşı korumaktadır (Hatay Patır ve Aslan, 2018). Yüzey modifikasyonu, şekil kontrolünü de içeren daha geniş bir kavram olup NM'lerin tıbbi uygulamalarındaki en önemli zorluklardan biri olan, biyouyumluluk ve işlevselleştirme engelini aşmak için sıklıkla tercih edilmektedir (Aguilar, 2013).

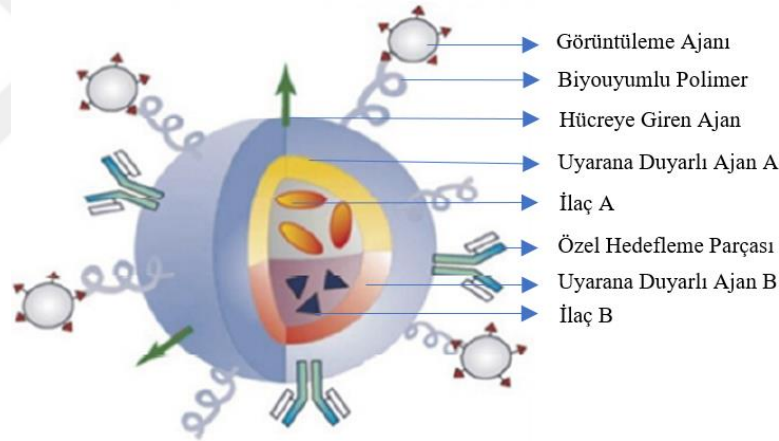
Yüzey mühendisliği, bir sistem yüzeyi ve bu yüzeye entegre edilmiş substrat malzemeler ile ilgilenmektedir. Malzemenin kendinde var olmayan, ancak istenen performansa sahip olması için malzemenin yüzeyinde istenen değişikliğe imkân veren yüzey teknolojileri kullanılmaktadır. Nano düzeydeki yüzey mühendisliği teknolojisi, geleneksel yüzey teknolojileri ile modern fiziksel ve kimyasal metotların birleşiminden türetilmiş ileri teknolojidir (Yakar, 2018d).

NM'lerin spesifik özellikleri, öncelikle aglomerasyon, pH, sıcaklık, çözünürlük, faz geçişi ve yüzey plazmon rezonansı gibi çeşitli faktörlerden etkilenen boyutlarına, yapılarına ve şekline bağlıdır (Nasrollahzadeh ve diğ., 2019). NP'ler yüksek yüzey enerjisi ve yüzey alanlarının genişliği nedeniyle çok kolay bir araya gelirler. Nispeten düşük yüzey enerjisine sahip maddelere karşı ise zayıf ilgi gösterirler. Bu iki tür malzeme karıştırıldığında birbirleri içinde uyumlu olmadıkları için faz ayrımı ortaya çıkar. Malzemedeki NP'lerin toplanmasını engelleyen bir çözüm bulunduğu takdirde NP'ler özel malzemelerde farklı ve ileri uygulamalar için kullanılabilir. Mekanik, optik, termal ve diğer unsurlardaki malzeme performansları istenilen düzeye getirilebilir. Bu sebeple, nanoteknoloji alanında malzemedeki NP'lerin nano ebatının varlığını koruma çabası, yüzey modifikasyonu işleminin temel amaçlarından biridir. NP'lerin yüzey modifikasyonu kavramı, ortamda bulunan NP'lerin yüzey uyumluluğunu arttırmak ve fonksiyonelleştirmek için uygulanan işlemleri içermektedir. Yüzey modifikasyon işlemleri ile NP'ler organik bileşiklerde veya suda kolayca dağılabilir. NM'lerde yüzey düzenleyici olarak organik (Örnek: Alkil aminler, oleik asit ve stearik asit gibi yağ asitleri, sodyum laurat, sodyum dodesil benzen sülfonat vb.) ve inorganik malzemeler (Örnek:  $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ ,  $ZnO$  vb.), ile polimerler (Örnek: Polietilen glikol, polivinil alkol, polioksipropilen eter vb.) kullanılabilir. Bir yüzey düzenleyicinin moleküler yapısı, NP'lerin yüzeyi ile kolayca reaksiyona girebilen substrat grubunun özelliklerine sahip olması oldukça önemlidir (Yakar, 2018d).

Yüzey modifikasyon işlemleri, yüzey düzenleyici ve NP'ler arasındaki reaksiyon şekline göre temel olarak kaplama modifikasyonu ve birleştirme modifikasyonu olarak ikiye ayrılabilir. Kaplama uygulamasında, NP'lerin bir araya gelmesini (aglomerasyonunu) engellemek ya da azaltmak için organik veya inorganik bileşiklerle NP yüzeylerinin kaplanarak iyileştirilmesi işlemi gerçekleştirilir.



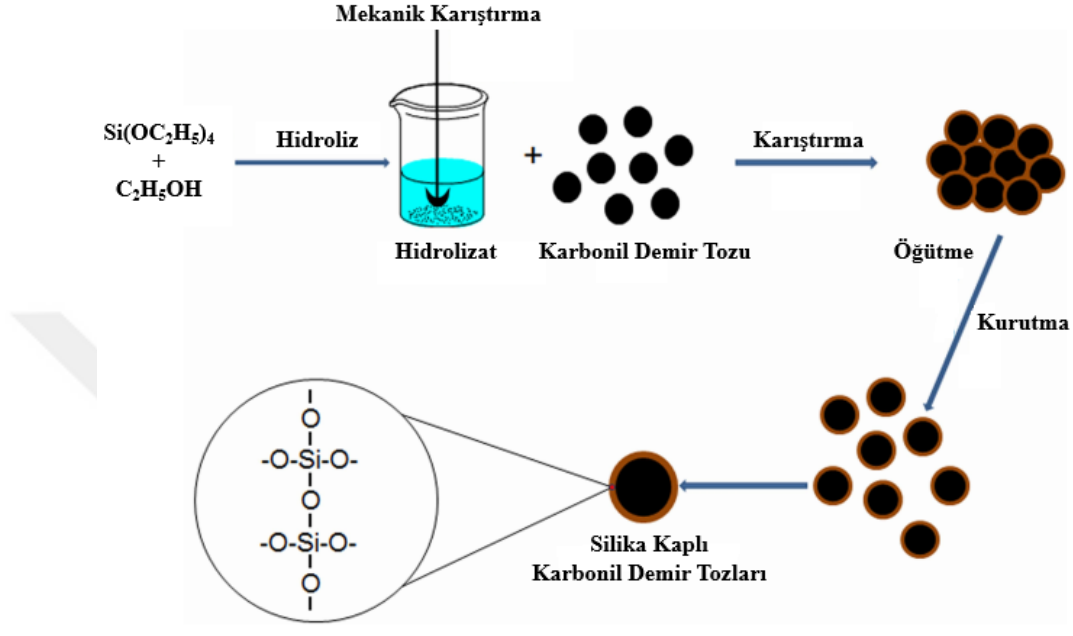
Kaplama; adsorpsiyon, tutturma, basit kimyasal reaksiyon veya kaplamanın yüzeyde birikmesi gibi farklı mekanizmalar ile gerçekleşebilir. Birleştirme modifikasyonu işlemi, birleştirme ajanları açısından çok seçeneğe sahiptir ve kaplama yöntemine kıyasla daha kolay gerçekleştirilebilir. Bu sebeplerle birleştirme yöntemi, nanokompozit malzemelere daha çok uygulanır. Bu yöntemde; koordinasyon bağları, hidrojen bağları ya da Van der Waals kuvvetlerinin yanı sıra iki bileşen arasında iyonik bağların veya kovalent bağların birleşimi de söz konusu olabilir. İstenilen özelliklerin eldesi için gerçekleştirilen birleştirme işleminde ajan molekülleri iki gruba ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar: 1.) İnorganik NP'lerin yüzeyi ile kimyasal reaksiyon yapabilen gruplar ile 2.) Reaktif veya organik substratlarla uyumlu olabilen organik fonksiyonel gruplardır (Yakar, 2018d). Şekil 3.6.'da birleştirme ve kaplama işlemlerini bir arada içeren ilaç taşıma sistemleri için kullanılabilir yüzey modifikasyonu yapılmış NP tasarımı örneği yer almaktadır.



Şekil 3.6. Yüzey modifikasyonu yapılmış NP tasarımı (Ressetco, 2012, Yakar, 2018d)

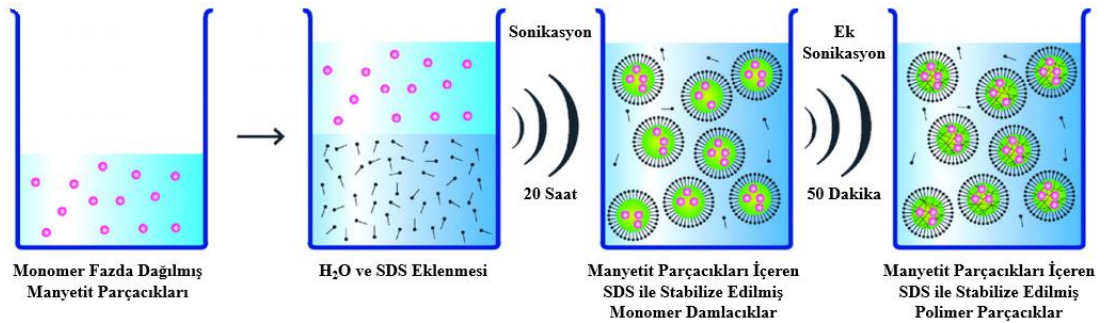
NP'lerin modifikasyonunda genel olarak mekaniksel dağıtım, ultrasonik dağıtım ve yüksek enerjili işleme metotları olmak üzere üç metot yaygın olarak kullanılır. Mekaniksel kuvvet kullanılarak yapılan uygulamada, dışsal kesme kuvveti ya da çarpma kuvveti vb. oluşturulan mekanik etkilerden faydalanılır. Mekanik etki altında bulunan NP'nin yüzeyi etrafındaki ortamla reaksiyon vererek kimyasal değişikliklere uğrar; bunun sonucunda iki farklı oluşum gözlemlenebilir. Bunlardan birisi yüzeyde zincir yapılı organik bileşiklerden dallanmaların oluşumu diğeri NP'lerin dağılmasını kolaylaştırmak amacıyla yüzeyde koruyucu tabaka oluşumudur (Yakar, 2018d).

Şekil 3.7.'de Chen ve diğ., (2016) yapmış olduğu çalışmadan uyarlanan ve Yakar'ın (2018d) çalışmasında refere edilen karbonil demir tozunun yüzeyinin mekanik yolla modifikasyonu ile silika kaplanmasını içeren mekanik yolla modifikasyon şeması örneği mevcuttur.



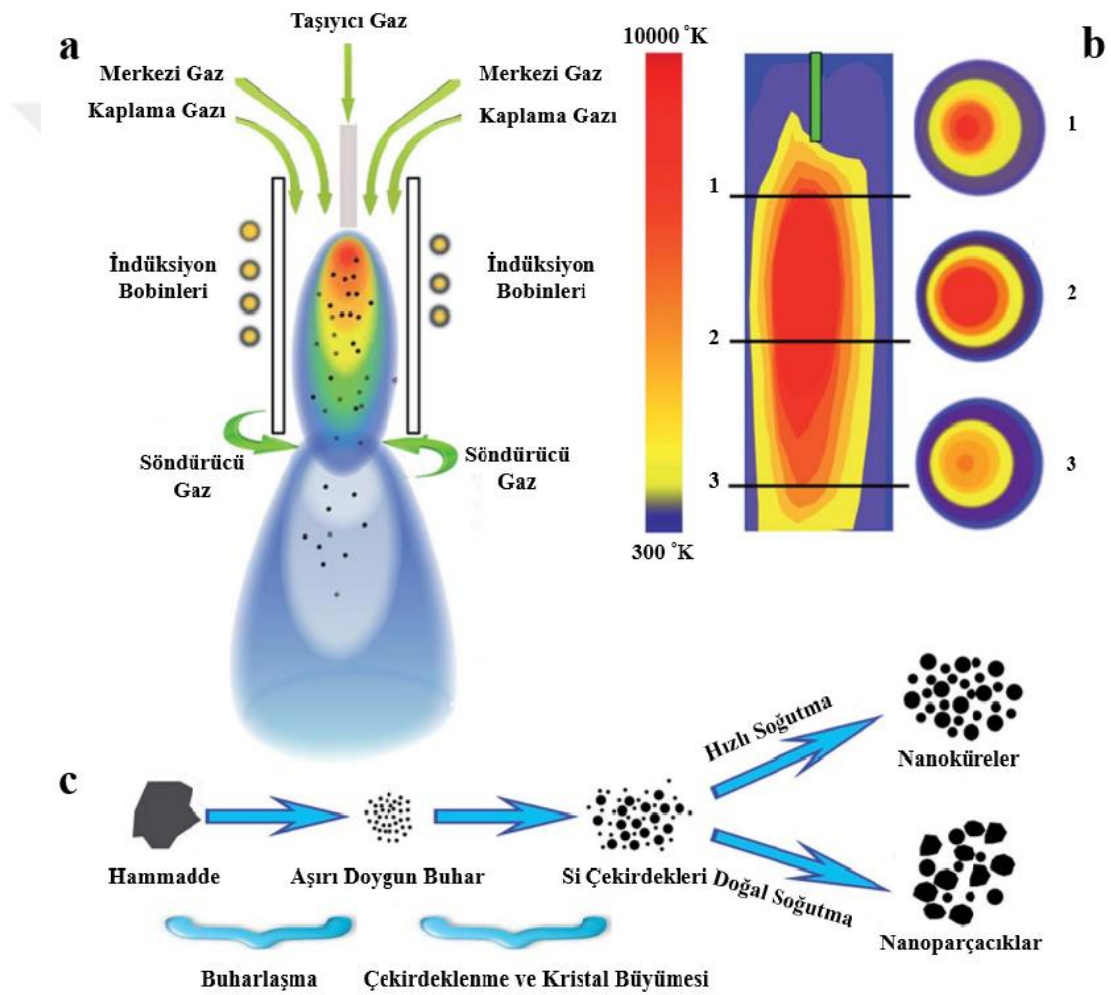
Şekil 3.7. Karbonil demir tozunun yüzeyinin mekanik yolla modifikasyon şeması (Chen ve diğ., 2016, Yakar, 2018d)

Ultrasonik yöntem ise parçacıklı yapıların dağıtılması, polimer bozunması, bileşiklerin sentezlenmesi gibi önemli etkileri nedeniyle kimyada yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Yakar, 2018d). Ultrasonik yöntem kullanılarak yapılan yüzey modifikasyonu örneği Şekil 3.8.'de verilmiştir.



Şekil 3.8.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NP'lerin polimer yapı ile ultrasonik yöntem kapsüllemesi için örnek (Teo ve diğ., 2009, Wu ve diğ., 2015, Yakar, 2018d)

Yüksek enerji yaklaşımı NP'lerin üretimi ve yüzeyinin modifikasyonu için kullanılan plazma radyasyonu, elektrik boşalması, kızılötesi ve morötesi gibi kullanımları içermektedir. Yüksek enerjili kaynak yardımıyla NP'lerin yüzey modifikasyonu yapılarak agregasyonun önlenmesi ve nano ölçekte kalınması sağlanabilmektedir (Yakar, 2018d). Şekil 3.9.'da yüksek enerji kullanarak NP üretimi ve yüzey modifikasyonu için örnek sistem ve proses basamakları yer almaktadır. a.) RF plazma reaktörünün taslağı, b.) Plazma arkındaki sıcaklık termik akışkan alanı, c.) Silikon NP büyümesi için şematik gösterim (Hou ve diğ., 2015, Yakar, 2018d).



Şekil 3.9. Yüksek enerji kullanarak NP üretimi ve yüzey modifikasyonu örneği (Hou ve diğ., 2015, Yakar, 2018d)

### 3.5. Nanoteknoloji: Araştırma ve Uygulama Alanları

1959'da Feynman'ın “There's plenty of room at the bottom” başlıklı dönüm noktası niteliğindeki konferansından bu yana nanoteknoloji kavramı kimya, fizik, elektronik, optik, malzeme bilimi, biyomedikal bilimlerini ve daha fazlasını içeren farklı araştırma alanlarını etkilemektedir (Choi ve Baker, 2007). Nanoteknoloji, tıp, genetik, gıda endüstrisi, robotik ve çok daha fazlası dahil olmak üzere neredeyse tüm bilim alanlarında muazzam etkiye sahip, üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmış çok disiplinli bir bilim alanıdır (Pawar ve diğ., 2018). Trend teknolojiler arasında hızla etkisini artırmakta olan NM'lerin kullanım alanları eksponansiyel olarak artış göstermektedir. Şekil 3.10.'da nanoteknolojinin günlük yaşamda etkileri gittikçe artan çok yönlü uygulama alanlarına yer verilmiştir (Pawar ve diğ., 2018). Özellikle tıp alanında olmak üzere NM'lerin uygulama alanları gün geçtikçe artmaktadır.



Şekil 3.10. Nanoteknolojinin çok yönlü uygulamaları (Pawar ve diğ., 2018)

### 3.6. Nanoteknoloji: Biyomalzemeler ve Nanotıp

Günümüzde yaygın bir sınıflandırmaya göre mühendislik malzemeleri 4 temel grupta incelenmektedir (Tablo 3.2.). Önemli özelliklere ve muazzam teknolojik vaatlere sahip yeni bir malzeme sınıfı, dört temel türden (metaller, seramikler, polimerler veya kompozitler) herhangi biri veya organik moleküler topluluk olabilen nanomalzemelerdir (Çıracı ve diğ., 2004, Callister ve Rethwisch, 2014). Ancak, bu diğer malzemelerden farklı olarak, kimyalarına göre değil, boyutlarına göre ayırt edilirler; nano öneki, bu yapısal varlıkların boyutlarının nanometre ( $10^{-9}$  m) mertebesinde olduğunu belirtir (Callister ve Rethwisch, 2014).

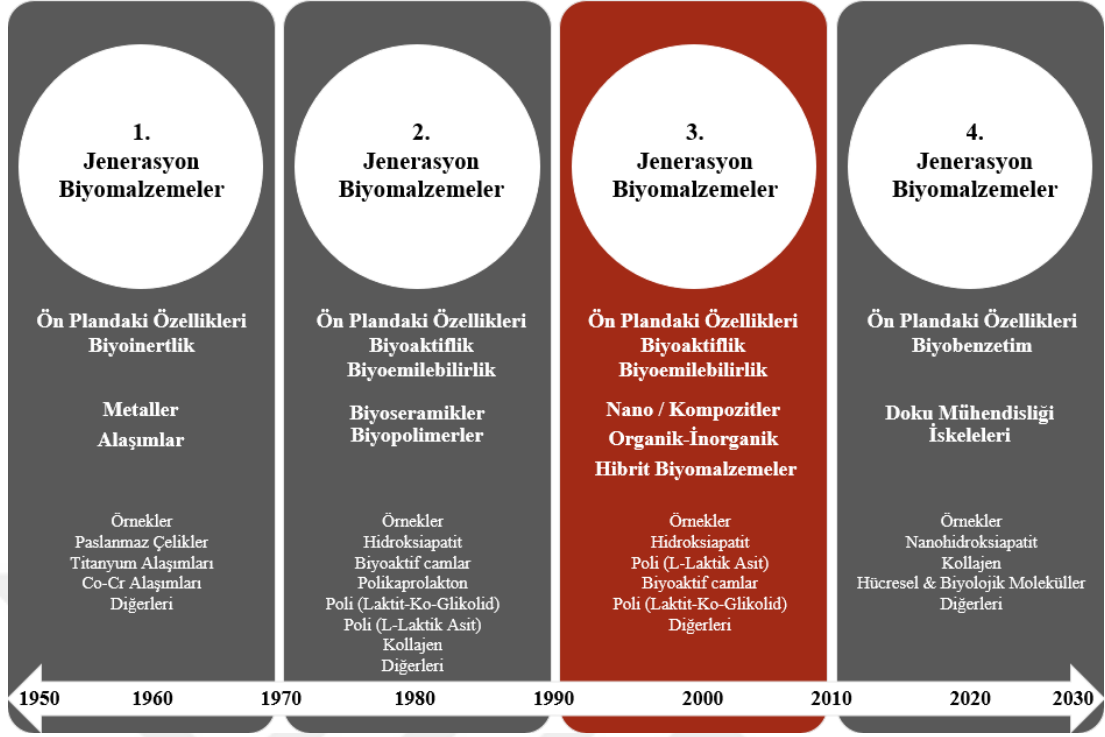
Tablo 3.2. Mühendislik malzemelerinin sınıflandırılması ve örnekler

Mühendislik Malzemeleri							
Metalik Malzemeler			Seramik Malzemeler	Polimerik Malzemeler			Kompozit Malzemeler
Demir Esaslı Malzemeler	Demir Dışı Malzemeler	Amorf Malzemeler	Oksitler Nitritler	Termoplastikler	Termosetler	Elastomerler	Metal Matrisli Kompozit Malzemeler
Çelikler	Al	-	Karbitler	Akrilikler	Epoksiler	Kauçuk	Seramik Matrisli Kompozit Malzemeler
Dökme Demirler	Cu		Camlar	ABS	Fenolikler	Silikon	Polimer Matrisli Kompozit Malzemeler
Diğerleri	Ti		C Esaslı Malzemeler	PE	Diğerleri	PÜ	Diğerleri
	Ag		Diğerleri	PVC		Diğerleri	Diğerleri
	Au			Diğerleri			
	Diğerleri						
Biyomalzemeler*							
Doğal				Yapay			
Kollojen / Elastin				Metalik Biyomalzemeler	Seramik* Biyomalzemeler	Polimerik* Biyomalzemeler	Kompozit Biyomalzemeler

\*Biyobozunur/Bozunmaz varyasyonları mevcuttur (Van den Beucken ve diğ., 2005).

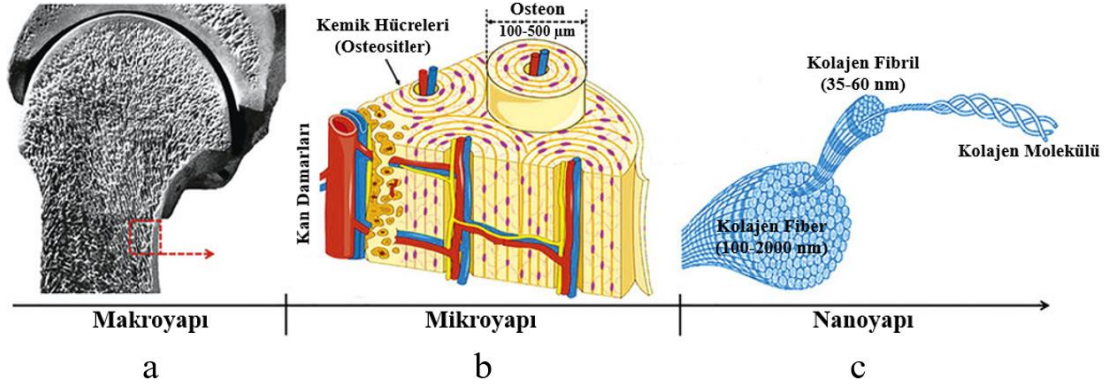
Tıpta kullanılmak üzere metal, seramik, polimer, kompozit veya biyolojik kökenli malzemelerin (Tablo 3.2.) geliştirilmesi, uzun süredir çok önemli bir araştırma alanıdır (Hasırcı, 2007). Biyomalzeme biliminin multidisipliner alanı, nanoteknoloji ile benzer şekilde birçok bilimsel disiplinin katkılarına içerir. Bu disiplinler arasında başta malzeme bilimi, biyomedikal ve tıp olmak üzere; fizik, kimya, biyoloji, matematik, makine, robotik, eczacılık ve ilgili pek çok alan mevcuttur.





Şekil 3.12. Biyomalzemelerin gelişimi (Murugan ve Ramakrishna, 2005, Allo ve diğ., 2012)

Literatürde biyomalzemelerin gelişimine dair 4 jenerasyon olduğu varsayılmaktadır (Murugan ve Ramakrishna, 2005, Allo ve diğ., 2012). İlk jenerasyonda biyoinert özellikler ön planda iken 2. ve 3. jenerasyonda bioaktif ve biyobozunur malzemelerde gelişme mevcuttur; ancak 2. jenerasyon biyoseramikler ve biyopolimerlere odaklanırken; 3. jenerasyon nano ve kompozit malzemelerin gelişimi ile ön plana çıkmaktadır. 4. Jenerasyon ise doğal taklit ile özdeşleşmiş biyomimetrik kavramına yönelmektedir (Şekil 3.12.). Son yıllarda diş ve ortopedik protezler, yapay damarlar ve kalp kapakları, kontakt lensler, doku mühendisliği iskeleleri, teşhis sistemleri gibi yapay organ ve dokuların üretiminde önemli yenilikler göze çarpmaktadır. Malzemeler ve biyolojik sistemler hakkındaki bilgiler geliştikçe materyal ve hücreler arasındaki etkileşim, terapötik ajanların moleküler düzeyde etkisi, moleküler yapı ile makroskobik özellikler arasındaki ilişki önemli araştırma hatları haline geldi. Bilim adamları, biyolojik sistemleri taklit etmek, hücre-hücre iletişimini anlamak ve doğada zaten var olan yapıları modellemekle giderek daha fazla ilgilenmektedirler (Hasırcı, 2007). Tablo 3.2.'de kullanımda olan biyomalzemelerin yapay ve doğal kaynaklarına ait genel bir sınıflandırılma şeması da verilmiştir. İnsan vücudu içerisinde mikro ve nano yapıların bir arada bulunduğu pek çok sistem mevcuttur.



Şekil 3.13. Kemik yapısı a.) Makroyapı, b.) Mikroyapı, c.) Nanoyapı bileşenleri (Gong ve diğ., 2015, Jeevanandam ve diğ., 2018)

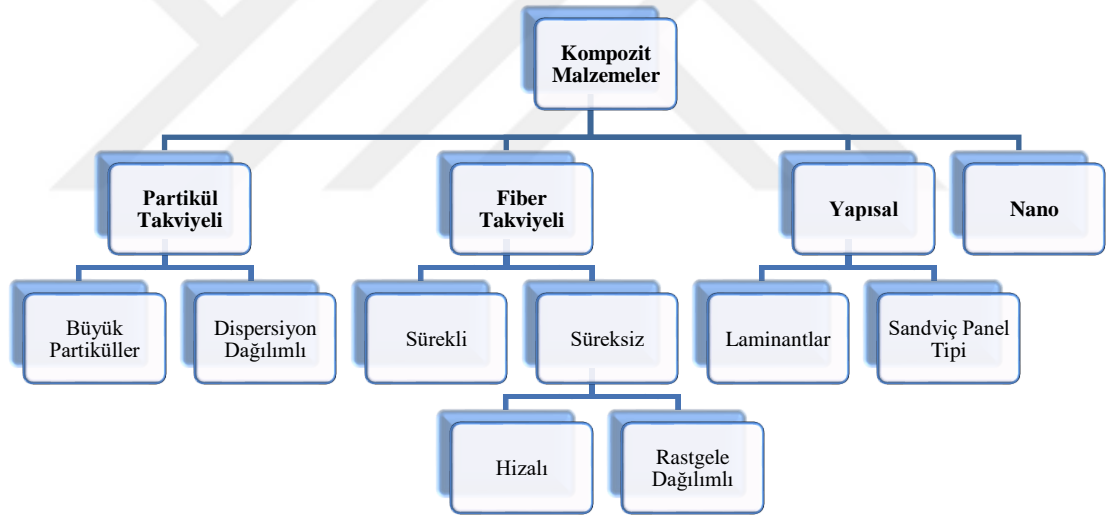
Şekil 3.13.'te kemik ve bileşenlerinin makro, mikro yapısı ile nano bileşenleri yer almaktadır. Doğal kemik hassas ve dikkatlice tasarlanmış arayüzler ve mekanik özelliklerle eşsiz kombinasyonu, nano ölçeğinden makroskobik mimari tasarımına ve boyutlarına bağlıdır. Mikro/nano ölçekli bileşenlerin kök hücreler içindeki ECM (English: Extracellular Matrix / (Hücre Dışı Matris)) ile etkileşimi, pasif mekanik kuvvet kaynakları aracılığıyla etkili kök hücre davranışını içerir. Geniş bir yapısal protein spektrumu ve 35-60 nm çapında nm boyutlu kollajen fibril iplikçikleri (Şekil 3.13.) ve farklı uzunluk ölçeklerindeki (ortalama 1 µm aralık uzunluğu) polisakkaritler hücre dışı matrisin ana yapı taşlarını oluşturur. Kemik çok sayıda hiyerarşik seviyeye sahip çok yönlü bir kompozittir. Nanometreden santimetreye kadar olan hiyerarşik organizasyon; hücre dışı matris ve hücrelerin yapısı kemik dokularının özelliklerini belirler. Tüm canlı hücrelerin hücre oluşumu ve işlevi için önemli olan genetik materyalin (DNA veya RNA) nanoyapılar olduğu da önemli bir detaydır. Bu önemli detay, nanoyapıların dünyadaki tüm yaşam formlarının temelinde yer aldığını açıkça göstermektedir. Hücrelerdeki antikolar, enzimler, proteinler ve çoğu organel, µm ölçeğinden daha küçüktür ve nanoyapı olarak kabul edilir. Son zamanlarda, lipidler, kendi kendine birleşen peptidler ve polisakkaritler de insan vücudunda bulunan nanoyapılar listesine dahil edildi. Bu nanoyapılar, ilaç endüstrilerinde kullanılmak üzere yapay olarak manipüle edilmiştir. Tasarlanmış nm ölçekli yapay bir enzim olan nanozyme bu tür nanoyapıların bir örneğidir. Enzim, genel doğal enzim ilkelerini taklit etme işlevi görür. Doğal proteinlerin ve antikoların NP'ler ile manipülasyonu ile nanokompozit biyomalzeme kapsamında değerlendirilebilecek, yeni biyomoleküler NP yapılarının oluşturulması tedavisi zorlu hastalıklar ve genetik bozuklukların teşhis ve tedavisinde oldukça faydalı olacağı düşünülmektedir (Jeevanandam ve diğ., 2018).



NM'lerin ortaya çıkmasından önce, bilim adamlarının malzemelerin kimyasını ve fiziğini anlamak için kullandıkları genel prosedür, büyük ve karmaşık yapıları inceleyerek başlayıp daha sonra bu yapıların daha küçük ve daha basit olan temel yapı taşlarını araştırmaktı. Bu yaklaşım üretim yöntemlerinde detaylı anlatıldığı üzere yukarıdan aşağıya yaklaşım olarak adlandırılır. Bununla birlikte tek tek atomların ve moleküllerin gözlemlenmesine izin veren mikroskopların geliştirilmesiyle atomik seviyedeki bileşenlerinden, (yani, bir atom veya molekülden) yeni yapılar tasarlamak ve inşa etmek mümkün hale gelmiştir. Atomları dikkatli bir şekilde düzenleme yeteneği; başka türlü mümkün olmayan mekanik, elektriksel, manyetik ve diğer özellikleri geliştirme fırsatları sağlar (Callister ve Rethwisch, 2014).

Maddenin sergilediği bazı fiziksel ve kimyasal özellikler, parçacık boyutu atom boyutlarına yaklaştıkça çarpıcı değişiklikler yaşayabilir. Örneğin, makroskopik alanda opak olan malzemeler nano ölçekte şeffaf hale gelebilir; bazı katılar sıvı hale gelir, kimyasal olarak kararlı malzemeler yanıcı hale gelir ve elektrik yalıtkanları iletken olur. Dahası, özellikler bu nano ölçekli alandaki boyuta bağlı olabilir. Bu etkilerin bazıları kuantum mekaniği kaynaklıken diğerleri yüzey olayları ile ilgilidir. Bir parçacığın yüzey bölgelerinde bulunan atomların oranı, boyutu küçüldükçe çarpıcı bir şekilde artar. Bu benzersiz ve alışılmadık özellikler nedeniyle NM'ler elektronik, biyomedikal, spor, enerji üretimi ve diğer endüstriyel alanlardaki uygulamalarda kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Bir NP'nin boyutundaki azalmaya ilginç ve yeni bir fenomen eşlik eder. NP'lerin boyuttan kaynaklanan bu özelliklerinden iki faktör sorumludur: 1.) Partikül yüzey alanının hacme oranındaki artış, 2.) Partikül boyutu. Bir parçacığın boyutu küçüldükçe, yüzey atomlarının kütle atomlarına göreceli oranı artar; bu, yüzey olaylarının egemen olmaya başladığı anlamına gelir. Yüzey atomları bir malzemenin içinde bulunan atomlardan farklı davranır. Dahası, son derece küçük parçacıklar için kuantum etkileri ortaya çıkmaya başlar. Malzemenin fiziksel ve kimyasal özellikleri dramatik değişiklikler yaşar; değişim derecesi için örneğin, bazı malzemelerin [Fe, Co ve Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>] kalıcı manyetik davranışı, yaklaşık 50 nm'den küçük çaplara sahip parçacıklar için kaybolur (Callister ve Rethwisch, 2014). Bu da bu malzemeleri tıbbi görüntüleme sistemlerine uyumlu hale getirir.

Malzemenin dünyasında, yeni bir sınıf kompozit malzemeler olan nanokompozitlerin geliştirilmesiyle devrim niteliğinde gelişmeler yaşanmaktadır (Şekil 3.14.). Nanokompozitler, bir matris malzemesine gömülü olan nano boyutlu parçacıklardan (veya nanopartiküllerden) oluşur (Callister ve Rethwisch, 2014). Jeevanandam ve diğ., (2018), makalesinde nanokompozit için nano ölçekli boyutta en az bir faza sahip çok fazlı yapı tanımı yer almaktadır. Çalışmada bu tanım için İngiliz Standart Entitüsü'nün ilgili standardı (The British Standards Institution PAS 71:2011) kaynak olarak gösterilmiştir. Standart açık erişimde olmadığı için doğrudan erişim sağlanamamıştır (URL-19). Geleneksel dolgu malzemelerinden daha üstün mekanik, elektriksel, manyetik, optik, termal, biyolojik ve taşıma özelliklerine sahip olacak şekilde tasarlanabilirler; ayrıca bu özellikler, belirli uygulamalarda kullanılmak üzere uyarlanabilir. Bu nedenlerden dolayı, nanokompozitler ile bir dizi modern teknolojiye karşılaşılmaktadır.



Şekil 3.14. Kompozit malzemelerde sınıflandırma (Callister ve Rethwisch, 2014)

Kompozit materyaller, birbirinden farklı özellikler taşıyan en az iki veya daha fazla materyalin bir araya gelmesi ile üretilen hibrit materyallerdir. Kompozit materyallerin üretim amacı birbiri içerisinde çözünmeyen materyallerden istenilen hedefe uygun, geliştirilmiş özelliklere sahip yeni bir materyal elde etmektir. Kompozitler temelde yapısal olarak matris adı verilen ana materyal ve takviye ismi verilen yan materyalden oluşur (Küçükçobanoğlu ve Yıldız Aktaş, 2018). Nanokompozitler ise, en az bir tanesi nm boyutunda (1-100 nm) NM içeren iki veya daha fazla bileşenden meydana gelen malzemelerdir (Söğüt ve Seydim, 2017).

Nanokompozitlerin tasarlanabilir eşsiz yapıları ve nanoboyutun avantajları ile istenilen özelliğe göre uyarlanmaları, konvansiyonel kompozitlerden daha üstün özelliklere sahip olmalarını sağlamaktadır. Nanokompozitler matris yapılarına göre temel olarak 3 farklı sınıfa ayrılarak incelenebilir: 1.) Metal matrisli nanokompozitler (Örnek: Co/Cr, Fe-Cr/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe-MgO), 2.) Seramik matrisli nanokompozitler (Ör: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/TiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/SiC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CNT), 3.) Polimer matrisli nanokompozitler (Örnek: Poliester/TiO<sub>2</sub>, Polimer/CNT) (Küçükçobanoğlu ve Yıldız Aktaş, 2018). Nanoseramiklerden üretilen; kemik greftleri, implant kaplama malzemeleri ürünleri ticari olarak mevcuttur (Zhang ve Webster, 2009). İnorganik kompozitler çeşitli ürünlerde koruyucu olarak kullanılmaktadır (Gupta ve Silver, 1998, Rai ve diğ., 2009). Nanokompozit matris malzemeleri metaller ve seramikler olabilsede en yaygın matrisler polimerlerdir. Bu polimer nanokompozitler için epoksi reçineler, poliüretanlar, polipropilen, polikarbonat, polietilen tereftalat, silikon reçineler, polimetil metakrilat, poliamidler (nylonlar), polivinil klorür, etilen vinil alkol, butil kauçuk ve doğal kauçuk dahil olmak üzere çok sayıda termoplastik, ısıyla sertleşen ve elastomerik matris kullanılır (Callister ve Rethwisch, 2014).

Tez çalışmasında matris malzemesi olarak ticari olarak kolay bulunabilen medikal amaçlı olarak yaygın kullanıma sahip PVC, takviye malzemesi olarak ise Ag NP kullanılmıştır. Nanokompozit yapılarda, boyut karakteristikleri nedeniyle yüzeyler arası adezyon en üst seviyeye çıkararak polimer matrisi ve takviye NM arasındaki ara yüzey etkileşimlerini önemli ölçüde arttırmaktadır (Küçükçobanoğlu ve Yıldız Aktaş, 2018). Polimer matrisli nanokompozit sistemleri kontrollü karıştırma/birleştirme, elde edilen dağılımın stabilizasyonu, dağılmış fazın yönlendirilmesi ve bitmiş ürünlerdeki etkileşimlerin optimizasyonunu gerektirir (Loeffler ve diğ., 2005).

Bir nanokompozitin özellikleri sadece matris ve NP özelliklerine değil, aynı zamanda NP şekline ve içeriğine ve ayrıca matris-nanopartikül arayüzey özelliklerine de bağlıdır. Nanopartikül yüklemeleri (yani içerikler) önemli ölçüde değişiklik gösterir ve uygulamaya bağlıdır. Örneğin, ağırlıkça %5 düzeyindeki CNT (Karbon nanotüp) konsantrasyonları, mukavemet ve sertlikte önemli artışlara neden olabilir; bununla birlikte bazı uygulamalar için gerekli olan elektriksel iletkenlikleri üretmek için ağırlıkça %15 ila %20 arasında CNT'ler gereklidir (örneğin, bir nanokompozit yapıyı elektrostatik deşarjlardan korumak için).

Nanokompozit malzemelerin üretimindeki ana zorluklardan biri proses basamaklarını belirlemedir. Çoğu uygulama için nano boyutlu benzer formlardaki parçacıkların matris içinde homojen bir şekilde dağıtılması gerekir. Arzu edilen özelliklere sahip nanokompozitler üretmek için yeni dispersiyon ve fabrikasyon teknikleri geliştirilmiş ve sürekli olarak geliştirilmektedir (Callister ve Rethwisch, 2014).

Polimerler ve polimerlere dahil edilen metalik NP'lerden oluşan nanokompozit malzemeler; biyomühendislik, fotonik, elektronik, kataliz alanlarında potansiyel uygulamaları olan farklı optik, elektriksel ve katalitik özelliklerinden dolayı oldukça ilgi çekmiştir. Polimerler, metal NP'ler ve sitratlar, organik çözücüler (THF (Tetrahidrofuran) veya THF/MeOH), uzun zincirli alkoller, yüzey aktif maddeler ve organometalikler gibi diğer stabilize edici ajanlar için iyi bir matris malzemesi olarak kabul edilir. Metalpolimer kompozitler hazırlamak için farklı kimyasal ve fiziksel yöntemler mevcuttur. NP'lerin başarılı bir şekilde hazırlanması, sulu çözelti içinde hızla toplanma eğilimleri göz önüne alındığında, homojen dağılımlara ve uzun stabiliteye sahip parçacıklar üretme yeteneği ile belirlenir. Seri üretim için en sık kullanılan yaklaşım, önceden hazırlanmış partikülleri polimer matris içinde dağıtmaktır. Çözücü NP dispersiyonu elde edilmesinden sonra reaksiyon karışımından buharlaştığı için bu yöntem genellikle buharlaştırma yöntemi olarak adlandırılır (Sharma ve diğ., 2009). Bununla birlikte partiküllerin polimer içinde homojen olmayan dağılımına yol açmasına dikkat edilmelidir.

Nanoteknoloji; hem araştırma, hem fabrikasyon, hem de uygulama süreçlerinde yeni bir disiplinler arası yaklaşım ve ortak çalışma gerektirir (Guerrero-Ramírez ve Katime, 2011). Nanoteknoloji geniş bir uygulama listesine sahiptir; ancak şüphesiz ki tıp en büyük uygulama alanlarından biridir. Son yıllarda insan vücudundaki hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için tıpta nanoteknoloji uygulamalarında hızlı bir artış olmuştur (Alharbi ve Al-sheikh, 2014). Nanoteknoloji, tıp için büyük önem taşımaktadır çünkü; yaşam süreçleri, hücre mekanizmasında yer alan bir dizi biyolojik moleküler nanomakinenin etkisiyle sürdürülür. Sayısız biyolojik bileşeniyle canlı hücre, nihai "nano fabrika" olarak kabul edilebilir (Vo-Dinh, 2018).

Tıp özelinde nanoteknoloji alandaki ilerleme; NM'ler ve nano cihazlar, nano görüntüleme, yeni terapötikler, ilaç dağıtım sistemleri, rejeneratif tıp, doku mühendisliği, nöroprotetik ve klinik, düzenleyici ve toksikolojik, analitik araçlar, gibi farklı disiplinlerde öngörülebilir. Disiplinlerin çeşitliliği nedeniyle bu yeni alan için "nanotıp" veya "nanobiyoteknoloji"nin yanında farklı birkaç isim kullanılmaktadır (Nunes ve diğ., 2019).

"Nanobiyoteknoloji" ve "nanotıp" terimlerinin birçok yorumu olması bu kadar çok bilimsel disiplinin yakınsaması şaşırtıcı değildir. "Nanotıp" alanı, tıbbi olarak ilgili, hasta merkezli nanoteknolojilere odaklandığı için ayırt edilebilir (Duncan ve Gaspar, 2011). Nanoteknolojinin tıptaki uygulamaları olarak ta tanımlanabilir.

"Nanobiyoteknoloji" ise daha geniş alanı mevcuttur; moleküler kuvvetler, moleküler motorlar ve hücreselelektrokimyasal fenomenler gibi temel hücresele mekanizmaları araştıran bilimsel araştırmaların temelini oluşturur ve bu işlemler genellikle insan dışı (bitki ve hayvan) modeller kullanılarak incelenir (Duncan ve Gaspar, 2011).

Uzun tartışmalardan sonra, ESF'nin (English: European Science Foundation's / (Avrupa Bilim Vakfı) Şubat 2005 yayımlanan "Scientific Forward Look on Nanomedicine" konferansı bildirgesinde şu ifade yer almıştır: "Nanomedicine uses nano-sized tools for the diagnosis, prevention and treatment of disease and to gain increased understanding of the complex underlying pathophysiology of disease. The ultimate goal is improved quality of life. ("Nanotıp, hastalığın teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için nano boyutlu araçlar kullanır ve hastalığın altında yatan karmaşık patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Nihai hedef, yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir.") (URL-20). Bu, sağlık uygulamaları için geliştirilmekte olan üç ana nanoteknoloji alanını kapsadığı için yararlı bir tanımdır: 1.) Hasta dışında kullanılan teşhisler, sensörler ve cerrahi aletler, 2.) Teşhis ve algılama uygulamaları için kullanılabilen yenilikçi görüntüleme ajanları ve izleme teknolojileri, 3.) İlaç dağıtımını, doku mühendisliği için ve doku onarımını teşvik etmek için kullanılan yenilikçi teknolojiler ve biyomalzemeler (bazen hücre terapisi ile birlikte). Bazı uygulamalar yalnızca ex vivo manipülasyonları gerektirir; ancak çoğu hasta uygulamasının çeşitli farklı yollardan herhangi biri yoluyla yapılmasını gerektirir (Örnek: Topikal, oral, parenteral, pulmoner, cerrahi implantasyon vb.) (Duncan ve Gaspar, 2011).

Farklı kaynaklara göre de nanoteknolojinin tıp alanındaki yaygın uygulamalarını: 1.) Taniya yardımcı, 2.) Görüntüleme teknolojileri, 3.) Tedavi edici, 4.) Aşı çalışmaları ve 5.) Yenileyici tıp uygulamaları (Örnek: Gelişmiş özelliklere sahip implantlar) olmak üzere 5 ana başlık altında değerlendirmek mümkündür (URL-21). Nanotıp uygulamaları, 5 ayrı grupta ayrı ayrı veya hibrit geniş bir uygulama listesine sahiptir.

Temel ve geniş alana sahip uygulamalardan biri; hızlı sonuç veren, yeni, etkili tedavi yeteneğine sahip, ilaç geliştirme, hedeflenen alana taşınması süreçleridir (Pawar ve diğ., 2018). İlaçların ve diğer terapi ajanların bir hastanın vücudundaki belirli hücrel hedeflerde uygun şekilde dağıtılması ve hedeflenmesi, günümüz tıbbında en önemli iki konu haline gelmiştir (Choi ve Baker, 2007).















Geleneksel ilaç verme sistemleri, hedef harici bölgelerde yan etkilere neden olan hedef özgüllük sınırlamalarına sahiptir. Geçmişte ve günümüzde nanoteknolojik gelişmelerin uygulamalarıyla bu iki engel aşılmaya çalışılmaktadır. Çeşitli nanoteknoloji temelli ilaç nano taşıyıcıları arasında lipid bazlı araçlar, yani lipozomlar, 1960 yılında bildirilen ilk araçtı. NP'ler, daha küçük boyutları ve daha geniş yüzey alanı nedeniyle ilaç dağıtım alanında önemli ilgi görmüştür. İlacın iç çekirdekte dağılıma şekline bağlı olarak NP'ler, nanokapsüller veya nanoküre olarak sınıflandırılabilir. Bu nano taşıyıcıların; difüzyon veya çözünmeye bağlı ilaç salımı gösterdiği bilinmektedir. Salınım türü; aktif bileşenin ve kullanılan yardımcı maddelerin fizikokimyasal yapısı ile kullanılan formülasyona bağlıdır (Pawar ve diğ., 2018). Farklı uygulamalardan biri olarak yakın zamanda geliştirilen hücreye özgü belirteçleri tanımak için tasarlanan NP'ler ile tedavi sürecinde hücrel olayların görselleştirmesi ve ölçüm yapılması sağlanmaktadır. Teşhise yardımcı yeni uygulamalardan bir diğeri de biyolojik materyallerin flüoresan etiketlemesinde mevcut uygulamaların farklı dezavantajlarını aşmak için yarı iletken malzemelerden ve Ag, Au gibi farklı inorganik NP'lerden yararlanılmasıdır (Choi ve Baker, 2007).

Üstün fotoğraf kararlılığı, dar emisyon aralığı, geniş uyarım dalga boyu, uygun manyetik özellikler, çoklu modifikasyon olanakları nedeniyle; kuantum noktaları, tıbbi görüntüleme, biyolojik işaretleyiciler, sensörler veya ilaç hedeflemeyle ilgilenen mühendisler ve bilim adamlarından büyük ilgi gördü (Choi ve Wang, 2011).

Biyosensörler, biyolojik sıvıların detoksifikasyonu, ilaç ve gen dağıtım maddeleri, patojenlerin tespiti ve teşhisi, doku mühendisliği yoluyla insan hastalıklarının tedavisi, DNA analizi, ısıtma/hipertermi yoluyla tümör yıkımı, manyetik rezonans görüntüleme kontrast iyileştirmesi, fagokinetik incelemeler, diş malzemeleri, yaşlanma karşıtı uygulamalar, aktif ve pasif implantlar ve özellikle antibakteriyel ürünler nanoteknolojinin diğer gelişen uygulamalarıdır (Loeffler ve diğ., 2005, Purohit ve diğ., 2019). Sağlık hizmetleri için genel ve özelleşmiş cihaz ve malzemeleri içeren uygulamalar için nanoteknoloji kullanımı yaygınlaşmaya ve gelişmeye devam etmektedir (Loeffler ve diğ., 2005).

Terapötik uygulamalar için kullanılan nanoteknoloji alt yapısını da 2 ye ayırarak incelemek uygundur. Bunlardan birisi cihaz düzeyinde diğeri ise NM kullanımıdır. Yetişgin ve diğ., (2020) yayımlanan güncel makalesinde yer aldığı üzere bu ayrım Tablo 3.3.'te detaylandırılarak verilmiştir.

Tablo 3.3. Terapötik uygulamalarda nanoteknoloji unsurları (Yetişgin ve diğ., 2020)

NANOTEKNOLOJİ					
Nanomalzemeler			Nanoaygıtlar		
Nanoyapılar	Nanokristaller		Mikroçip Teknolojisi	Mikroskobik Cihazlar	Akıllı Makineler
Nanoyapılar					
Polimer Bazlı		Lipid Bazlı		Polimer Dışı	
Dendrimerler		Lipozomlar		Karbon Nanotüpler	
Polimer Bazlı Nanopartiküller		Eksosomlar		Nanoelmas	
Miseller		Katı Lipid Nanopartiküller		Metalik Nanopartiküller	
İlaç Bağlayıcıları				Kuantum Noktalar	
Protein Nanopartiküller				Silika Bazlı Nanopartiküller	
Nanojeller					

### 3.7. Nanoparçacıkların Antibakteriyel Özellikleri

Yüksek bakteriyel enfeksiyon insidansı ve bakterilerin geleneksel antibiyotiklere karşı artan direnci, yeni nesil antibiyotiklerin geliştirilmesine yönelik güçlü bir ihtiyaçla sonuçlanmıştır (Chen ve diğ., 2014). Yeni antimikrobiyal teknolojilerin etkili olabilmesi için uyması gereken bir dizi kriter vardır. Anahtar kriterler şunları içerir: 1.) Etkili antimikrobiyal performans, 2.) Patojenik mikroorganizmaya karşı seçicilik, 3.) Hızlı etki, 4.) Klinik olarak pratik uygulama yöntemlerine izin verme, 5.) Düşük (mümkünse sıfır) sitotoksikite vd. zararlı yan etkiler, 6.) Zamansal ve mekânsal iletimi kontrol etme yeteneği (Cheeseman ve diğ., 2020). NP'ler, yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve yüksek reaktiviteye sahip yeni antibakteriyel ajanlar olarak kabul edilmiştir (Rai ve diğ., 2009, Chen ve diğ., 2014). NP'ler yığın yapı özelliklerinden farklı olarak yeni mekanik, kimyasal, elektriksel, optik, manyetik, elektro-optik ve manyeto-optik özellikler gösterirler. Bu durum, NP'ler yardımıyla bakterilerle mücadele bağlamında ilginçtir (Mohan Bhagyaraj ve Oluwafemi, 2018). NP'lerin antibakteriyel etkilerini gösterebilmeleri için bakteri hücreleri ile temas halinde olmaları gereklidir (Cansız ve Kırmusaoğlu, 2018). Her NP, bakteri yüzeyiyle etkileşime girdiğinde benzersiz şekilde davrandığı için antibakteriyel özellik, NP'lerin fizikokimyasal özelliklerine ve bakteri türüne bağlıdır (Mohan Bhagyaraj ve Oluwafemi, 2018). NP'ler, Van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler, reseptör ligand ve hidrofobik etkileşimler ile bakterilere temas ederler. NP'ler bakterilerle temasın ardından bakteri zarını geçerler ve hücre zarının şeklini, işlevini bozarlar. Daha sonra oksidatif strese, heterojen değişikliklere, bozulmuş hücre zarı geçirgenliğinin yol açtığı elektrolit denge bozukluklarına, DNA, lizozomlar, ribozomlar ve enzimler gibi bakterilerin hücresel temel bileşenleri ile etkileşime girerek enzim inhibisyonuna ve protein deaktivasyonuna sebep olurlar (Cansız ve Kırmusaoğlu, 2018). Antibakteriyel özelliklere sahip en umut verici NM'ler arasında, geniş yüzey/hacim oranları ve kristalografik yüzey yapıları nedeniyle artan kimyasal aktivite sergileyen metalik NP'ler bulunmaktadır. Son zamanlarda en güçlü antibiyotiklere dirençli yeni bakteri suşlarının artışı ile birlikte bakterisidal NM'ler üzerine yapılan çalışmalar dikkate değer artış göstermektedir (Morones ve diğ., 2005). Cu, Zn, Ti, Mg, Au, Ag ve C bazlı bileşiklerin antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır (Rai ve diğ., 2009).



### 3.8. Gümüş Nanoparçacıkların Antibakteriyel Özellikleri

Antibakteriyel özelliği araştırılan NP'ler arasında Ag NP'lerin bakterilere, virüslere ve diğer ökaryotik mikroorganizmalara karşı iyi antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir (Rai ve diğ., 2009). Bu durum, Ag NP'ler de dahil olmak üzere Ag iyonlarının ve Ag bazlı bileşiklerin iyi bilinen aktivitesiyle ilgili araştırmaları teşvik etmiştir (Morones ve diğ., 2005). Dizaj ve diğ., 2014'te Au NP'lerinde iyi antibakteriyel özellik gösterdiğine yönelik çalışmalar mevcuttur; fakat yüksek maliyet önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ag ise nispeten uygun maliyetlidir. Gümüş (Ag), kimyasal sembolü olarak latince anlamının karşılığı olan "Argentum" (İngilizce Karşılığı: Silver) kelimesinin kısaltması Ag ile periyodik tablonun 47. sırasında yer almaktadır. Saf Ag ideal olarak sünektir ve dövülebilirdir (Chen ve Schluesener, 2008). Gri ve parlak renkte metalik elementtir. Gümüş;  $Ag^0$ ,  $Ag^+$ ,  $Ag^{+2}$  ve  $Ag^{+3}$  olmak üzere 4 ayrı oksidasyon durumunda bulunabilmektedir.  $Ag^{+2}$ ,  $Ag^{+3}$  sulu ortamda kararsız formda bulunur.  $Ag^+$  iyonları ise serbest haldedir (Wijnhoven ve diğ., 2009). Yüksek elektriksel ve termal iletkenliğine, düşük dirence sahiptir. Altınla birlikte, bir diğer nadir ve değerli metal olan gümüş, insanlık tarihinde binlerce yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarih boyunca mücevherler, mutfak eşyaları, para birimi, diş alaşımı, fotoğrafçılık veya patlayıcılar gibi pek çok uygulamada yaygın kullanım alanı bulmuştur (Chen ve Schluesener, 2008). Tablo 3.4.'te Ag'ün genel özelliklerine dair bilgiler yer almaktadır.

Tablo 3.4. Ag'ün genel özellikleri (Smith ve Fickett, 1995)

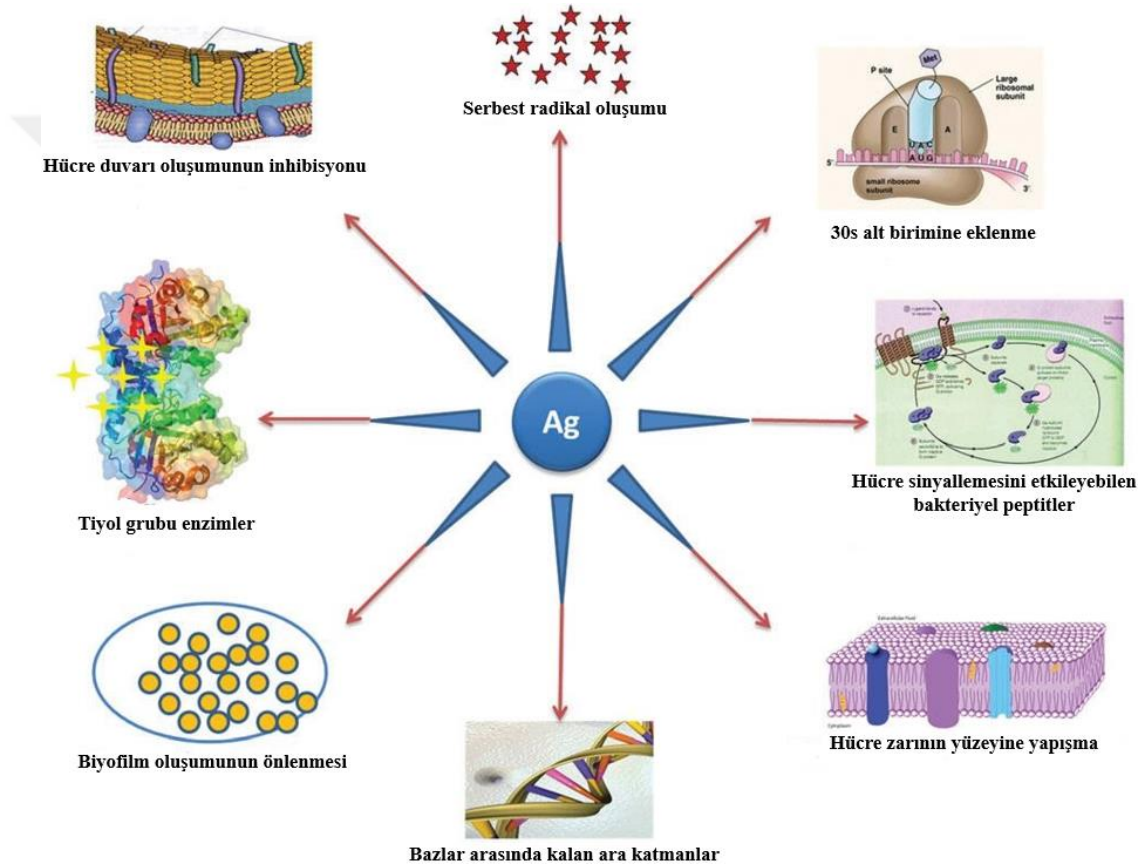
	Atom numarası	47
	Atom kütlesi	107,8682 g/mol
	Elektron dizilimi	[Kr] 4d <sup>10</sup> 5s <sup>1</sup>
	Değerlik durumları	1, 2
	Erime noktası	961,93 °C
	Yoğunluk	10,492 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
	Kristal yapı	YMK
	Kafes parametresi, a <sub>0</sub>	0,4078 nm (20 °C)
	Elastisite modülü	82,5 GPa (293 °K)
	Poisson oranı	0,364 (293 °K)
	Elektrokimyasal potansiyel	0,798 V
	Fermi enerjisi	5,52 eV = 8,84 x 10 <sup>-19</sup> J

Gupta ve Silver, (1998) çalışmasında Ag için "Doğanın antibiyotiklere alternatifi" ifadesini kullanmışlardır. Metalik gümüş, gümüş nitrat ( $AgNO_3$ ), gümüş sülfadiazin ( $C_{10}H_9AgN_4O_2S$ ) formları çok eski zamanlardan beri yanıkların, yaraların ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaktadır. Milattan önce 1000 yılları civarında suyu içilebilir hale getirmek için Ag kullanılmıştır (Rai ve diğ., 2009). Rai ve diğ., (2009) makalesine göre 1881, Chen ve Schluesener, (2008) makalesine göre 1884'te Carl S.F. Crede, %1'lik  $AgNO_3$  göz damlası kullanarak Gonococcal oftalmi neonatorum iyileştirmiştir. Bu tedavi belki de bilimsel olarak belgelenmiş ilk tıbbi kullanımdır (Chen ve Schluesener, 2008). Japonya'da antimikrobiyal özellik uygulamak için seramik ürünlerinde kaplama malzemesi olarak gümüş zeolit kullanılmaktadır. Bu seramikler gıda muhafazası, tıbbi ürünlerin dezenfeksiyonu, malzemelerin dekontaminasyonu için kullanılmaktadır (Rai ve diğ., 2009). Ag bileşikler, 1. Dünya Savaşı'nda antibiyotiklerin ortaya çıkmasına kadar yara enfeksiyonuna karşı başlıca silahtı (Chen ve Schluesener, 2008). 1940'larda penisilin piyasaya sürülmesinden sonra, bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için Ag ve bileşiklerinin kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Son zamanlarda, antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve antibiyotik kullanımındaki sınırlamalar nedeniyle yeni ve etkili çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde nanoteknoloji uygulamaları ile Ag NP'ler formuyla potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak dikkate değer önemle tekrar dikkatleri üzerine çekmektedir (Rai ve diğ., 2009). Ag NP'ler, klinik bakım ve tüketici ürünlerinde kullanılan en yaygın ticarileştirilmiş NM'lerdendir (Chen ve diğ., 2014). Ag NP'ler ile ilgili yayınlar genel olarak intravenöz kateterler, endotrakeal tüpler, yara sargıları, kemik çimentoları ve diş dolguları gibi çoğu tıbbi tedavinin mikrobiyal enfeksiyonları önlemek için nano Ag'ten yararlanabileceğine odaklanmaktadır. Nano Ag'ün ayrıca biyoalgılamada kullanılabilecek kapasiteye sahip olduğu bildirilmektedir. Nano yapılı Ag biyosensörler, normal biyosensörlerin tespit etmekte zorlandığı çok sayıda proteini etkili bir şekilde biyo-algılayabilir. Nano Ag'ün sahip olduğu bu benzersiz avantaj, kanser dahil insan vücudundaki çeşitli anormallikleri ve hastalıkları tespit etmek için kullanılabilir. Nano Ag'ün plazmonik özellikleri, yaygın olarak kullanılan floresan boyaların aksine, ışıkla ağartmaya maruz kalmadıkları ve uzun bir süre boyunca dinamik olayları izlemek için kullanılabilirlikleri için onu biyo-görüntüleme için mükemmel bir aday yapar. Nano Ag'ün plazmonik doğası, istenmeyen hücreleri yok

etmek için de kullanılabilir. Hücreler hedef hücrelere konjuge edilebilir ve daha sonra ışığı absorbe etmek ve onu termal enerjiye dönüştürmek için kullanılabilir; termal enerji hedef hücrelerin termal ablasyonuna yol açabilir. Ag NP örneklenen çeşitli kullanımlara sahiptir; ancak en çok kullanılan ve istenen yönü antimikrobiyal ve antienflamatuar kapasiteleridir (Prabhu ve Poulouse, 2012). Ag NP'ler, güçlü antibakteriyel aktiviteleri nedeniyle tekstil, kişisel bakım ürünleri, kozmetikler ve tıbbi ekipman gibi tüketici ürünlerinde geniş bir uygulama yelpazesinde kabul görmüştür (Cui ve diğ., 2013). Nano Ag ile kaplanmış veya gömülmüş yara pansumanları, doğum kontrol cihazları, cerrahi aletler ve kemik protezleri bulunmaktadır (Chen ve Schluesener, 2008). Ag NP ayrıca yara sargıları, tıbbi cihazlar için kaplamalar, Ag NP'ler emdirilmiş tekstil kumaşları vb. şeklinde çeşitli uygulamalar bulmuşlardır. Ag NP ile tedavi edilen yanık yaraları daha iyi kozmetik görünüm ve izsiz iyileşme gösterir (Rai ve diğ., 2009). Nano Ag kristalleri yaraların tedavisi için antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır (Loos, 2015). Hasarlı dokunun çoğaltılması ve onarımı (doku mühendisliği) metalik NP'ler yardımıyla gerçekleştirilebilir (Purohit ve diğ., 2019).

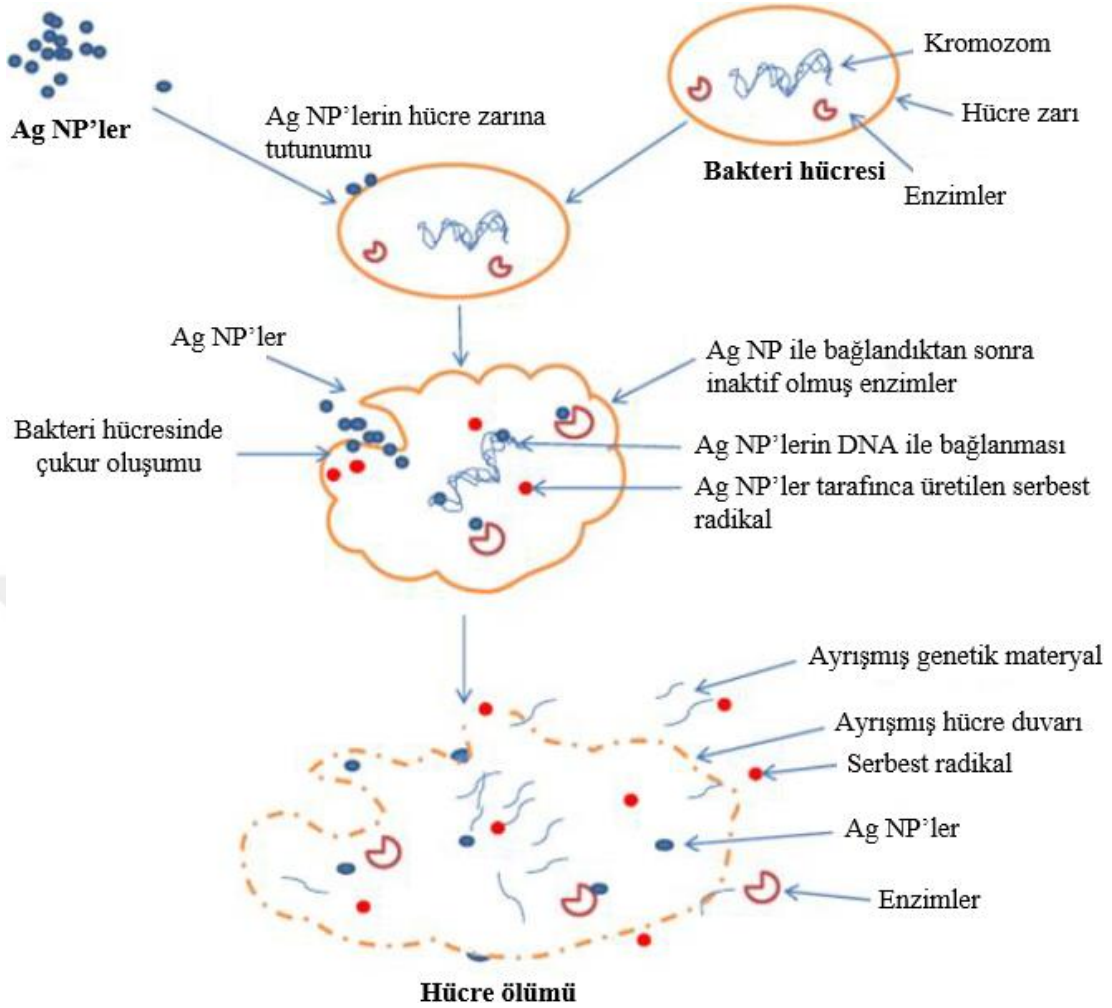
HİE'ler, hastalarda en sık görülen komplikasyon ve ölüm nedenlerindedir. Bu nedenle Ag antibakteriyel etkileri sebebiyle çeşitli tıbbi uygulamalara dahil edilmiştir (Sharma ve diğ., 2009). Örneğin; Ag NP'ler ile kaplı plastik kateterlerin, *E. coli*, *Enterococcus*, *S. aureus*, koagülaz negatif *Stafilokok*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* biyofilm oluşumunu önlediği ve ayrıca önemli in vitro antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Roe ve diğ., 2008). Ag NP'lerin gömülü olduğu kumaşlar antibakteriyel özelliklere sahiptir ve hastanelerde *S. aureus* gibi patojenik bakterilerin enfeksiyonunu önlemek/en aza indirmek için kullanılabilir (Duran ve diğ., 2007, Purohit ve diğ., 2019). Ag NP'ler ile yüklenmiş polimetil metakrilatın kemik çimentosu klinik kullanımı için çalışılmıştır (Alt ve diğ., 2004). Ag NP'lerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı penisilin G, amoksisilin, eritromisin, klindamisin ve vankomisin gibi farklı antibiyotiklerle takviyesi incelenmiştir. Ag NP'lerin varlığı, her iki suş için denenen antibiyotiklerin birçoğunun antibakteriyel aktivitelerini arttırmıştır (Shahverdi ve diğ., 2007). Önemli biyotıp özelliklerinden dolayı, canlı organizmalar kullanılarak hücre içi veya hücre dışı olarak üretilen Ag NP'ler çok değerli olabilir (Purohit ve diğ., 2019).

Ag NP'ler geniş çapta mikroorganizma yelpazesine büyük etki göstermektedir. Hem Gram negatif (Örneğin *E. coli*) hem de Gram pozitif (Örneğin *S. aureus*) bakterileri etkili bir şekilde öldürebilir. Ag NP'ler çok sayıda antibakteriyel aktivite mekanizmasına sahiptir (Chen ve diğ., 2014); ancak NP'in antimikrobiyal etkiye neden olmak için kullandığı mekanizma kesin olarak ve açıkça bilinmemektedir. Tartışılan bir konudur (Prabhu ve Poulouse, 2012). Bilinen mekanizmalar Şekil 3.15.'de gösterilmiştir.



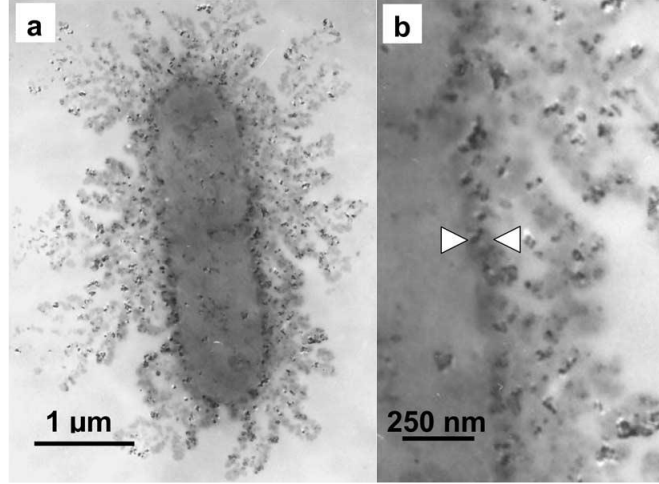
Şekil 3.15. Çoklu bakterisidal etki gösteren Ag NP'ler (Chen ve diğ., 2014)

Genel anlamda Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesi iki mekanizma altında değerlendirilir: 1.) Hücre yüzeyine yapışma ile lipopolisakkaritlerin bozulması ve geçirgenliğin artırılması, 2.) Bakteri hücrelerine girme ile DNA hasarı oluşturması (Yanık, 2019). Bu mekanizmaların bakteri hücreleri üzerinde gösterimini içeren bir model şeması Şekil 3.16.'de verilmiştir.



Şekil 3.16. Ag NP'lerin bakteri hücre ölümünde etki mekanizması (Sandhu ve diğ., 2019)

İlk olarak, bakterilerin içinde çok sayıda nanoparçacık bulunmasından dolayı bakterilerin zar geçirgenliğinin NP'lerden etkilendiği düşünülüyordu (Chen ve diğ., 2014). Gümüş ve Ag NP'lerin bakterisit etkisinin mekanizmasının detayları hala anlaşılmayı beklemektedir. Çeşitli çalışmalar, Ag NP'lerin hücre zarının yüzeyine yapışarak hücrenin geçirgenliğini ve solunum fonksiyonlarını bozabileceğini öne sürmektedir. Etkileşim için geniş yüzey alanına sahip daha küçük Ag NP'ler, daha fazla bakterisidal etki vermesi öngörülmektedir. Ag NP'lerin sadece membran yüzeyi ile etkileşime girmesi değil, aynı zamanda bakterilerin içine de girmesi mümkündür (Sharma ve diğ., 2009).



Şekil 3.17. *E. coli* hücresinin Ag NP etkileşimi TEM görüntüleri (Sondi ve Salopek-Sondi, 2004)

Sondi ve Salopek-Sondi, (2004) *E. coli* hücresinin 1 saat sıvı Luria-Bertani ortamında  $50 \mu\text{g cm}^{-3}$  Ag NP ile muamele etmiş TEM görüntülerinde Ag NP'lerin sadece membran yüzeyi ile etkileşime girmesi değil, aynı zamanda bakterilerin içine girdiği de açıkça görülmektedir (Şekil 3.17. a ve b). Ag NP, bakteri hücre duvarına tutunma ve daha sonra onu delme yeteneğine sahiptir, böylece hücre zarının geçirgenliği ve hücrenin ölümü gibi hücre zarında yapısal değişikliklere neden olur. Görüntülerde hücre yüzeyinde "çukur" oluşumu ve hücre yüzeyinde NP birikimi gözlemlenmektedir (Sondi ve Salopek-Sondi 2004, Prabhu ve Poulouse, 2012).

Ag NP'ler tarafından serbest radikallerin oluşumu, hücrelerin ölümüne sebep olan başka bir mekanizma olarak düşünülebilir. Ag NP'ler tarafından bakterilerle temas halindeyken serbest radikallerin oluştuğunu ve bu serbest radikallerin hücre zarına zarar verme ve sonunda hücreye yol açabilecek gözenekli hale getirme kabiliyetine sahip olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Diğer bir mekanizma olarak ise NP'ler tarafından Ag iyonlarının salınabileceği ve bu iyonların birçok hayati enzimin tiyol (kükürt içeren organik bir bileşik) grupları ile etkileşime girip onları inaktive edebileceği öne sürülmüştür. Ag ile temas halindeki bakteri hücreleri, hücredeki çeşitli işlevleri engelleyen ve hücrelere zarar veren Ag iyonlarını alır. Daha sonra, muhtemelen bir solunum enziminin Ag iyonları tarafından inhibisyonu yoluyla üretilen ve hücrenin kendisine saldıran ROS (English: Reactive Oxygen Species / (Reaktif Oksijen Türleri) oluşumu vardır (Prabhu ve Poulouse, 2012).

Ag yumuşak bir asittir ve bir asidin bir bazla, bu durumda yumuşak bir asidin yumuşak bir bazla reaksiyona girme eğilimi vardır. Hücreler büyük ölçüde yumuşak bazlar olan kükürt ve fosfordan oluşur. Bu NP'lerin hücre üzerindeki etkisi, reaksiyonun gerçekleşmesine ve ardından hücre ölümüne yol açabilir. Diğer bir gerçek de DNA'nın ana bileşenleri olarak sülfür ve fosfor olmasıdır. NP'ler bu yumuşak bazlar üzerinde hareket edebilir ve hücre ölümüne yol açacak olan DNA'yı yok edebilir. Ag NP'nin DNA'nın sülfür ve fosforu ile etkileşimi, bakterilerin DNA replikasyonunda sorunlara yol açarak mikropları sonlandırabilir (Prabhu ve Poulouse, 2012).

Literatürde NP'nin bakterilerdeki sinyal iletimini modüle edebildiğine de yer verilmektedir. Bakterilerdeki protein substratlarının fosforilasyonunun bakteriyel sinyal iletimini etkilediği iyi bilinen bir gerçektir. Defosforilasyon yalnızca Gram negatif bakterilerin tirozin (nonesansiyel bir amino asit) kalıntılarında görülür. Bakteriyel peptitlerin fosfotirozin profili nanopartiküller tarafından değiştirilir. NP'lerin, tirozin kalıntıları üzerindeki peptit substratlarını defosforile ettiği, bunun da sinyal transdüksiyon inhibisyonuna ve dolayısıyla büyümenin durmasına yol açtığı bulundu. Bununla birlikte mekanizmanın tam olarak belirlenebilmesi için konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiği açıktır (Prabhu ve Poulouse, 2012). Ag NM'lerin sentez yöntemlerinin bilgisi, kapsamlı bir uygulama ve kullanım alanı perspektifi nedeniyle önemlidir. Ag NP'lerin sentezlenmesindeki ana problem, üniform partikül boyutu dağılımı, özdeş şekil, morfoloji, nanopartikül kaplama veya stabilize edici ajan, kimyasal kompozisyon veya tip ve kristal yapı elde etme gibi fiziksel özelliklerinin kontrolüdür. Bu kapsamda literatürde yer alan fiziksel, kimyasal ve biyolojik üretim yöntemleri ile Ag içerikli; küresel, çubuk, üçgenel, kübik gibi farklı şekillere ve özelliklere sahip NP'lerin üretimi için örnek prosellere Güzel ve Erdal, (2018) çalışmasında yer vermişlerdir.

Ag NP sentezi için bakterilerin kullanımının bilinen ilk örneği, Ag madeninden izole edilen *P. stutzeri* AG259 ve AG257 suşlarının kullanıldığı Haefeli ve diğerlerinin 1984'teki çalışmasıdır (Haefeli ve diğ., 1984).

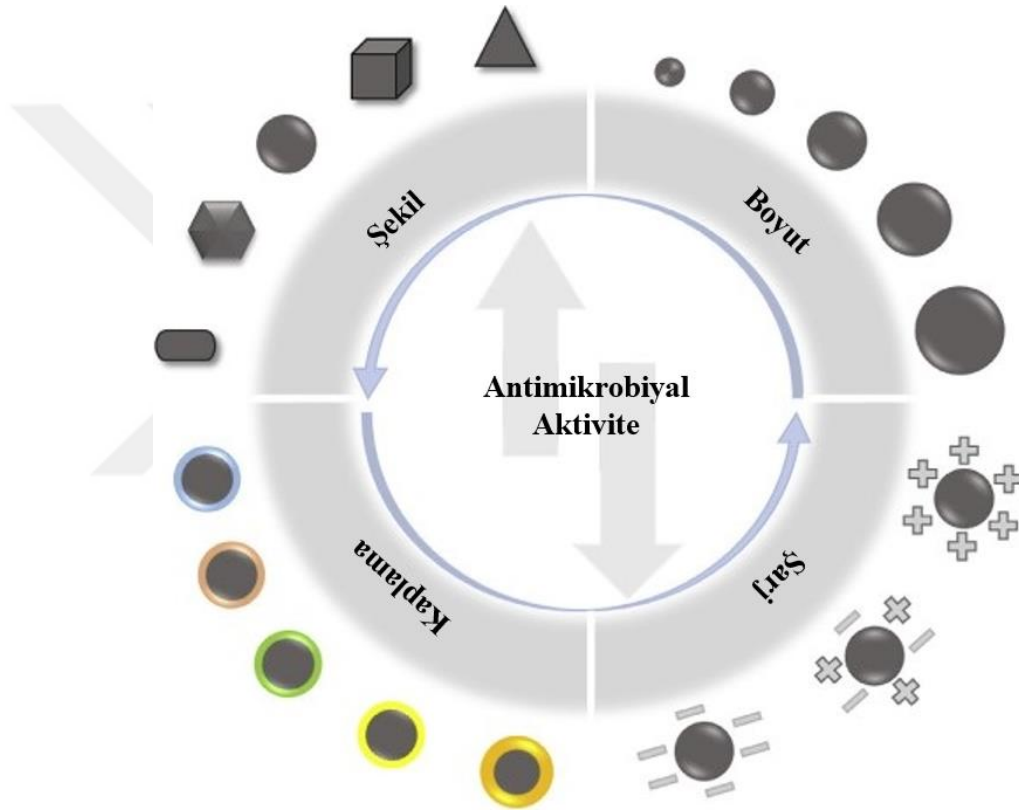
Ag NP'in yüzeyine kaplama veya nanokompozit oluşturma işlemleri de içeriğine ve prosese göre antibakteriyel özellikleri etkilemektedir. Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitelere de müdahale edebilen yüzey kimyası, antimikrobiyal etkileri modüle

edebilen kimyasal veya biyolojik kaplama maddelerinin eklenmesiyle deđiřtirilebilir. Őekil 3.18.'de Őekil, bűyűklűk, yűzey yűkű ve kaplamanın Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesini etkileyen fiziksel ve kimyasal faktűrler olarak etkilerinin Őematik gűsterimini içermektedir. Antibakteriyel aktivite ile ilgili biyoteknolojik ve biyomedikal uygulamaları hedefleyen Ag NP'lerin geliřtirilmesi için dikkate alınması gereken bir diđer önemli husus, NP'lerin Őekilleridir (rnek: Kűresel, űgen, kűbik, on yűzlű vb.). Literatűrde kűresel yapının Ag NP'ler için tanımlanan ve çalıřılan en yaygın Őekil olduđu göze çarpmaktadır (Silva ve diđer., 2017). Ancak farklı Őekillerdeki Ag NP'lerin bakterisit özellikleri űzerine yapılan çalıřmalardan ilk ve en etkili karřılařtırmalı çalıřmalardan olan Pal ve diđer., (2007) hem sıvı sistemlerde hem de agar plaklarda çalıřmıřlardır. *E. coli*'ye karřı farklı Őekilli Ag NP'lerin antibakteriyel özelliklerini arařtırıldıđı çalıřmada űgen, kűresel, ubuk Őekilli Ag NP ile Ag<sup>+</sup> (AgNO<sub>3</sub> Őeklinde) kullanılmıřtır. En gűlű biyosidal etkiyi {111} temel kafes dűzlemi ile kesilmiř űgen Ag nanoplakalar sergilemiřtir. Pal ve diđer., (2007) alıřmasında bu duruma dair kesik űgen NP'lerin, yűksek atom yođunluklu yűzeyleri nedeniyle daha reaktif olduđu ve bu nedenle daha yűksek antimikrobiyal aktivite gösterdiđi bilgisine yer verilmiřlerdir. Pal ve diđer., (2007) alıřmasındaki bulgular, Ag NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin Őekle bađlı olduđunu kanıtlar niteliktedir.

El Badawy ve diđer., (2011) Ag NP boyutunun ve Őeklinin etkisinin yanı sıra yűzey yűkűnűn Ag NP'lerin toksisitesini yöneten en önemli faktörlerden biri olduđu sonucunu sunmaktadırlar. Pozitif yűklű NP'lerin negatif yűklű veya nötr NP'lere göre daha kolay içselleřtirildiđi ne sűrűlműřtűr (Jo ve diđer., 2015). Bu durum Abbaszadegan ve diđer., (2015) makalesinde yer alan; pozitif yűklű NP'ler ve negatif yűklű bakteri hűcreleri arasındaki elektrostatik çekim ile açıklanabilir. Abbaszadegan ve diđer., (2015) yaptıkları çalıřmada pozitif, nötr ve negatif yűklű Ag NP'lerin antibakteriyel farklılıklarını arařtırmıřlardır. Çalıřmada Gram pozitif (*S. aureus*, *S. mutans* ve *S. pyogenes*) ve Gram negatif (*E. coli* ve *P. vulgaris*) bakterileri kullanmıřlardır. Çalıřmanın sonucunda nötr olarak yűklű parçacıkların çođu bakteri tűrűne karřı etkili olduđu ancak test edilen organizmalara karřı en yűksek dűzeyde etkililiđi pozitif yűklű NP'lerin gösterdiđi bildirilmiřtir.



Ag NP'lerin boyutu, Ag bazlı yeni bir materyalin geliştirilmesi ve potansiyel uygulamalarının değerlendirilmesi sırasında dikkate alınması gereken en önemli konulardan biridir. Ag NP boyutu, fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve ayrıca mikroorganizmalarla reaktivitesini etkileyerek hücresel ortamla farklı etkileşim modlarına yol açabilir (Şekil 3.18.) (Silva ve diğ., 2017). Ag NP'in *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesinin çalışıldığı Lok ve diğ., (2007) çalışmasında antibakteriyel aktivitelerin NP büyüklükleri ile ilgili olduğu daha küçük partiküllerin eşdeğer Ag kütle içeriği temelinde daha yüksek aktiviteye sahip olduğuna yer verilmiştir.

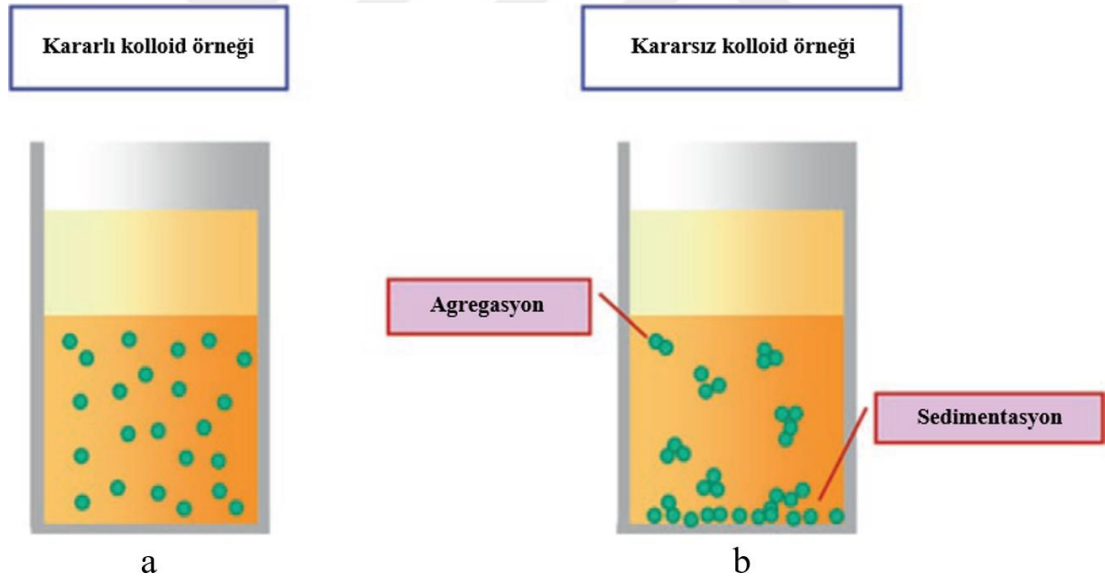


Şekil 3.18. Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesini etkileyen fiziksel ve kimyasal faktörlerin şematik gösterimi (Silva ve diğ., 2017)

Morones ve diğ., 2005 çalışmasında 1-100 nm aralığındaki Ag NP'lerin çeşitli konsantrasyonlarda (0, 25, 50, 75 ve 100 µg/ml) 4 farklı Gram negatif bakteri türü üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada ticari olarak temin edilebilen NP tozları ile *E. coli*, *V. chlorae*, *P. aeruginosa* ve *S. typhi* bakterileri kullanılmıştır. Çalışmanın sonucu olarak NP'lerin bakterisidal özelliklerinin boyuta bağlı olduğunu göstermektedir; çünkü bakterilerle doğrudan etkileşim gösteren tek NP grubunun 1-10 nm çapa sahip olduğu bilgisi verilmiştir.

Silva ve diğ., (2017) literatürdeki Ag NP ile ilgili çalışmaların daha çok 1-30 nm aralığına yoğunlaştığına yer vermektedirler. Bununla birlikte, Ag NP'lerin aglomerasyon sorunu, uygulamaları önemli ölçüde kısıtlar (Chen ve diğ., 2014).

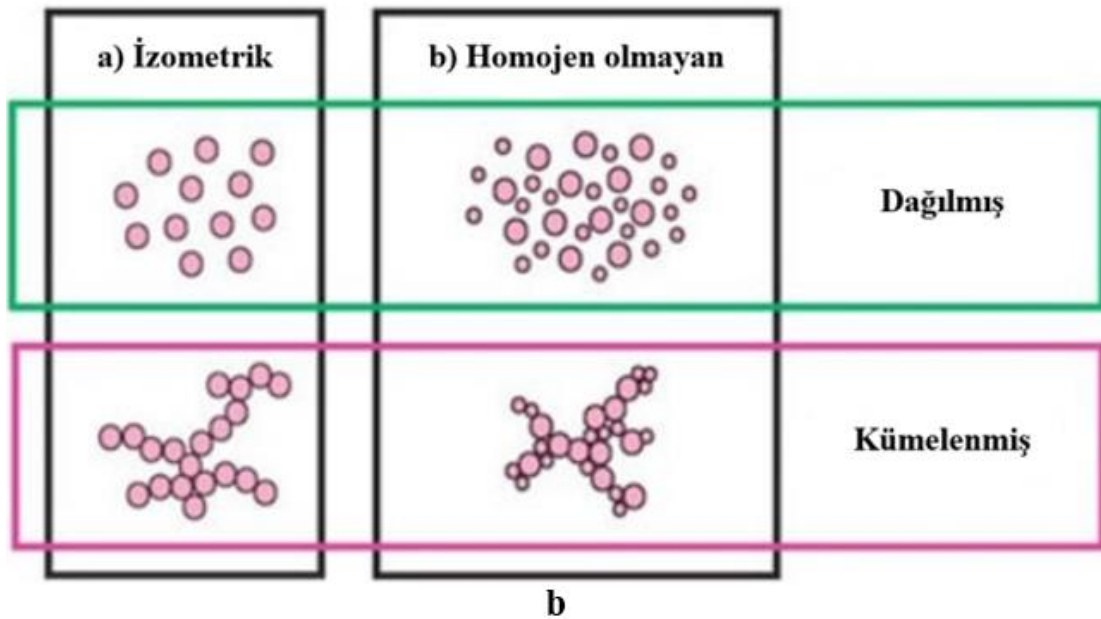
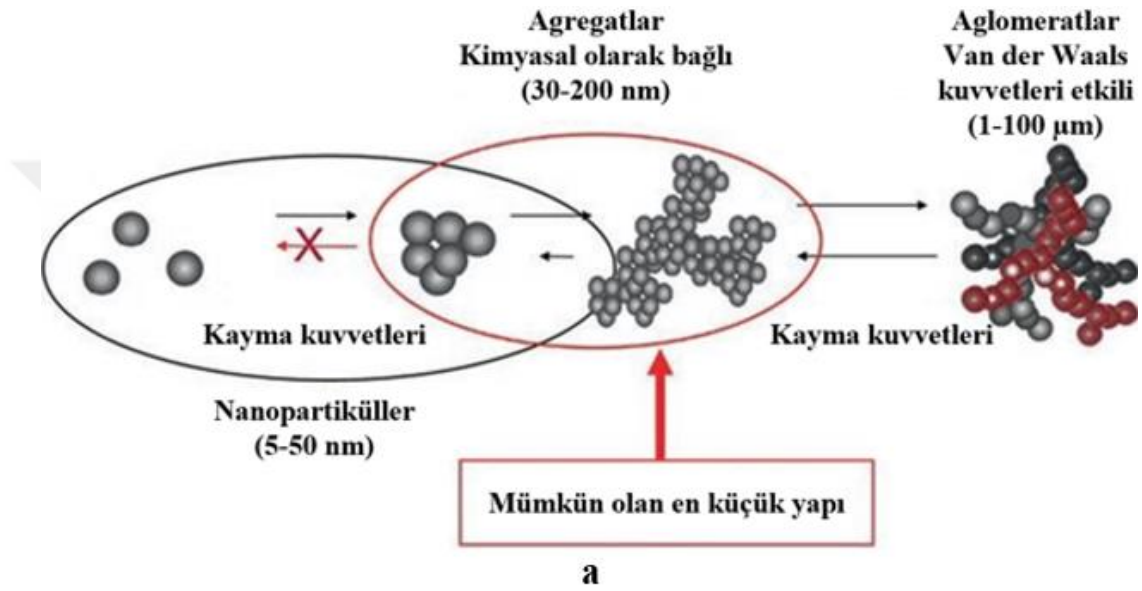
Nanoaglomeratların yapısı, özel dikkat gerektiren önemli bir soru olmaya devam etmektedir (Şekil 3.19. ve Şekil 3.20.). Aglomerasyon NP'lerin kullanıldığı her alanda önemi olan soruları gündeme getirmektedir. Ancak vücut içi durum oldukça elzemdir. Vücuda, yani kılcal damarlara veya dokulara girdiklerinde onlara ne olur? Bir sıvıya veya farmasötik bir baz ürüne karıştırıldığında aglomeralar nasıl davranır ve gelişir? Aglomerasyon içsel bir özellik olduğundan ve yeni nano yapıları malzemeler üretmeden önce dikkate alınması gerektiğinden bunlar sistematik bir şekilde araştırılması gereken temel ve kritik sorulardır (Gündoğdu ve Jenneson, 2008). Bunun yanında Ag NP'ler, mikro partiküller veya agregalar oluşturmak için toplandığında antibakteriyel aktiviteleri keskin bir şekilde azalır (Chen ve diğ., 2014).



Şekil 3.19. a.) Kararlı, b.) Kararsız koloidal sistemlerin şematik sunumu (Nasrollahzadeh ve diğ., 2019)

Saklama koşullarının NP'lerin stabilitesi ve biyoyumluluğu üzerindeki etkisinin anlaşılması klinik öncesi ve klinik çalışmalarında tekrarlanabilirlik açısından büyük önem taşımaktadır (Agrahari ve Agrahari, 2018). Şekil 3.19.'de kararlı ve kararlı olmayan koloidal sistemlere ait şematik model sunumu verilmiştir (Nasrollahzadeh ve diğ., 2019).

NP'lerin bir araya toplanmasının engellenmesi büyük önem taşır çünkü bu fenomen etkili spesifik yüzeyi düşürür ve çökmeye yol açabilir (Le Ouay ve Stellacci, 2015). Partikül aglomerasyonunu önlemek için polimer miseller, polimer veziküller, mikrojeller ve dendrimerler gibi şablonlar kullanılabilir. Bununla birlikte uzun yıllardır aglomerasyon sorunu tam olarak çözülememiştir. Bu nedenle uzun vadeli stabiliteye sahip Ag NP'lerin hazırlanması için kolay, verimli ve kontrollü bir şablon keşfetmek birçok bilim insanı için hala ilgi çekicidir (Chen ve diğ., 2014).



Şekil 3.20. a.) NP'lerin agregasyonu ve aglomerasyonu (Peddieson ve Chamkha, 2016, Nasrollahzadeh ve diğ., 2019), b.) Aglomerasyon durumu açısından nano yapı malzemelerin gruplandırılması (Buzea ve diğ., 2007)

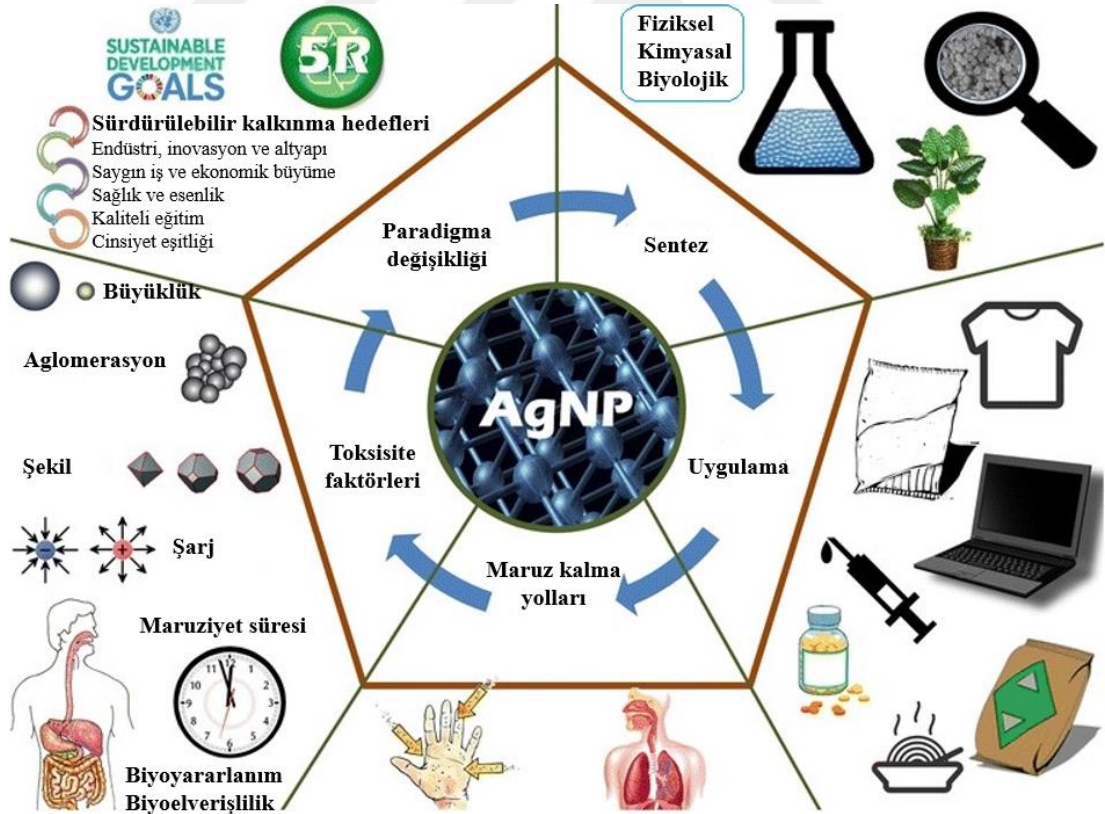
Aglomerasyon probleminin yanı sıra, Ag NP'lerin metabolizma içindeki davranışının belirlenmesi (özellikle in vivo antibakteriyel tedavi için uygulamaları için), bir başka büyük zorluktur (Chen ve diğ., 2014). Bu da yüksek verimli ve tekrarlanabilir prosesler ile sentezlenen Ag NP'ler ile in vitro ve in vivo çalışmalar gerektirir.

Ag nanoyapılarının yüksek verimde ve çok çeşitli şekillerde sentezlenmesi zorlu prosesler gerektirir (Sharma ve diğ., 2009). Sayısız Ag NP sentez yöntemine rağmen çok azı şekil ve boyut kontrolü elde etme yeteneği sunar (Calderón-Jiménez ve diğ., 2017). Ag NP'lerin sentezi ve buna bağlı olarak ta antibakteriyel özellikleri; kullanılan prosese bağlı olarak; reaktifler, çözücüler ve kullanılan Ag'ün konsantrasyonu veya miktarı, sıcaklık, pH, basınç, ışık, güç girişi, reaksiyon süresi gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (Silva ve diğ., 2017).

Literatürde Ag NP'lerin kıvılcım boşaltma, elektrokimyasal indirgeme, çözelti ışınlama ve kriyokimyasal sentez gibi birçok sentezlenme yöntemi kullanılarak eldesine dair bilgiler mevcuttur (Chen ve Schluesener, 2008). Kimyasal indirgeme, Ag NP'lerin suda veya organik çözücülerde stabil, koloidal dispersiyonlar olarak hazırlanmasında en sık uygulanan yöntemdir. Yaygın kullanılan indirgeyiciler; borohidrit, sitrat, askorbat ve elementel hidrojenidir. Ag<sup>+</sup> iyonlarının sulu çözeltide indirgenmesi genellikle birkaç nanometrelik partikül çaplarına sahip koloidal Ag'ü verir. Başlangıçta, çeşitli komplekslerin Ag<sup>+</sup> iyonları ile indirgenmesi, Ag atomlarının oluşumuna (Ag<sup>0</sup>) yol açar ve bunu oligomerik kümeler halinde aglomerasyon izler. Bu kümeler sonunda koloidal Ag partiküllerinin oluşumuna yol açar. NP'lerin kimyasal indirgeme yöntemleriyle sentezlenmelerinde kolloidlerin istenmeyen topaklaşmasını önlemek için genellikle stabilizatörler kullanılmaktadır. Bunun yanında yüzey modifikasyonu ile farklı partikül morfolojilerinin elde edilebilmesi için farklı sentetik yaklaşımlar mevcuttur (Sharma ve diğ., 2009). Stabilizatörler Ag'ün içsel fizyokimyasal özelliklerini değiştirebilir ve bu durum hücresel alımın, biyolojik makromoleküllerle etkileşimin ve insan vücudundaki taşınımın modifiye edilmesine neden olabilir (Chen ve Schluesener, 2008). Bu sebeple üretimde kullanılacak stabilizatörlere dikkat edilmeli ve olumsuz etkiler oluşturabilecek katkılardan kaçınılmalıdır.

Genel olarak, Ag NP ile katkılanmış polimerik NP'ler, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı güçlü bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, daha yüksek konsantrasyon gibi çeşitli gereksinimleri karşılamak için aglomerasyon ve sitotoksite sorunlarını çözmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Chen ve diğ., 2014).

Şekil 3.21.'de Ag NP üretimi ve kullanımı ile ilgili sentez, uygulama, uygulama yolu, toksikoloji faktörleri ve paradigma değişiklikleri döngüsü yer almaktadır (León-Silva ve diğ., 2016, Calderón-Jiménez ve diğ., 2017). NP'lerin; üretiminin ve kullanımının giderek artması, NP'lerin çevreye salınması ve olası toksik etkilerine ilişkin endişelere yol açmaktadır (Yanık, 2019). Bu kapsamda endişeleri giderecek doğaya ve canlılara zararsız ürünler geliştirilmesi için yapılan çalışmaların önemi her geçen gün artmaktadır.



Şekil 3.21. Ag NP üretimi ve kullanımı ile ilgili sentez, uygulama, uygulama yolu, toksikoloji faktörleri ve paradigma değişiklikleri (León-Silva ve diğ., 2016, Calderón-Jiménez ve diğ., 2017)

### 3.9. Ag NP'lerin Biyolojik Dağılımı, Toksisitesi ve Vücuttan Atılımı

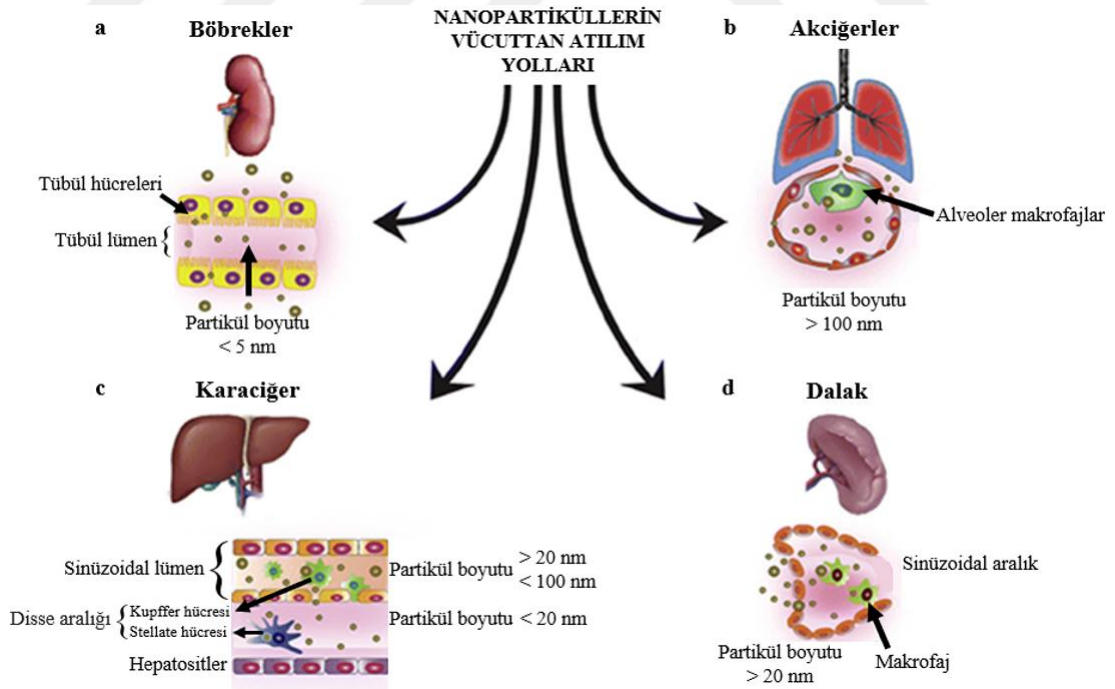
Tıbbi uygulamalarla ilgili fizyolojik ortamlarda inorganik NP'lerin tam yaşam döngüsünün ve etkilerinin bilinebilmesi önemlidir (Casals ve diğ., 2019). İnsan vücudu, çevre ile doğrudan madde değişimi için çeşitli yarı açık arayüzlere sahiptir: Solunum yolu, gastrointestinal sistem ve cilt. Nano Ag'ün çeşitli varoluş biçimleri göz önüne alındığında, bunlar aynı zamanda Ag NP'lere maruz kalmanın temel yollarıdır (Chen ve Schluesener, 2008). NM'ler, yüksek kimyasal biyoaktivite ve reaktivite, hücresel, doku ve organ penetrasyon kabiliyeti ve daha hızlı etki edebilme kabiliyeti gibi biyomalzemeler için önemli özelliklere sahiptir. NM'lerin bu benzersiz özellikleri biyomedikal uygulamalarda oldukça avantajlı hale getirir. Bununla birlikte, bu yararlar aynı zamanda potansiyel toksisite için de yollardır (Jeevanandam ve diğ., 2018). NP'lerin fiziko-kimyasal özellikleri (Örnek: Boyut, şekil, pürüzlülük, yüzey yükü, yüzey modifikasyonu ve kimyasal yapısı vb.), biyodağılımı, terapötik yüklemeyi, bölgeye özgü hedeflemeyi, immünojeniteyi etkiler. İstenilen etkileri sağlayabilmek için NP'lerin farklı özellikleri ayarlanabilir ve tasarlanabilir. Fakat organizmaların içindeki veya çevreye salınan NP'lerin tepkisi karmaşık ve çeşitli olup çeşitli parametreler söz konusudur: NP'ler; mikroskobik partiküller halinde toplanabilir veya maruz kalan malzemelere gömülebilir, biyoaktivitelerini belirleyen yüzeyleri sürekli modifikasyonlar geçirir, aşınabilir, çözülebilir veya morfolojik değişikliklere maruz kalabilirler. Bu nedenle fizyolojik ortamlarda ve vücudun içinde NP'lerin; etkileri, biyolojik dağılımı, potansiyel toksisitesi ve atılımı yalnızca bileşimlerine ve tasarlanmış morfolojik ve yüzey özelliklerine değil, aynı zamanda maruz kalma ortamına bağlı olarak geçirdikleri değişikliklere de bağlıdır (Casals ve diğ., 2019). NP'ler vücut içinde proteinlerle reaksiyona girme ve bağlanma, fagositoz, biriktirme, klirens ve yer değiştirme gibi bir dizi işlemde geçebilir. Öte yandan NP'ler, hücre aktivasyonu, ROS oluşumu, iltihaplanma ve hücre ölümü gibi bir doku tepkisi spektrumunu ortaya çıkarabilir. Kan bileşenleri ve kardiyovasküler sistem ile doğrudan temas halinde olan NP'lerin tüm vücuda dağılıma potansiyeli mevcuttur (Chen ve Schluesener, 2008).

Literatürde Ag NP üretimi ve kullanımı ile ilgili sentez, uygulama, maruz kalma yolları ve toksikolojik mekanizmaları detaylandıran kapsamlı incelemelerin bulunduğu yayınlar mevcuttur (León-Silva ve diğ., 2016, Calderón-Jiménez ve diğ., 2017).

Yapılan araştırmalar, vücutta yoğun bir birikim sonrasında Ag'ü tamamen çıkarmanın zor olduğunu kanıtlamıştır. Bunun yanında pek çok çalışma nano Ag'ün canlılarda toksisiteye neden olabileceğini öne sürmek eğiliminde olsa da nano Ag toksisitesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun in vivo koşullardan büyük ölçüde farklı olan in vitro koşullarda ve oldukça yüksek Ag NP konsantrasyonlarında yapılmaktadır. Bu nedenle toksisitesi hakkında bir sonuca varılmadan önce nano Ag'ün in vivo toksisite etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması zorunludur. Hayvan ve insan çalışmaları nano Ag'ün büyük ölçüde sa, idrar ve dışkı yoluyla atılabildiğini göstermiştir. Bununla birlikte ana atılım kaynağı safra yoluyla atılımdır. Ağızdan verildikten sonra, Ag partikülleri karaciğerden, sonra safraya geçer ve dışkı yoluyla atılır. Solunum durumunda, partiküller akciğerlere ve ardından kan dolaşımına ve diğer organlara girer ve idrar veya dışkı yoluyla atılır. Ag partiküller deri yoluyla da kan dolaşımına girdikleri gibi vücuda girebilir ve çeşitli organlara götürölür ve sonunda idrar veya dışkı yoluyla dışarı atılır (Prabhu ve Poulouse, 2012).

Literatürde Ag NP'ler ile ilgili çalışmalar sınırlıdır; ancak farklı NP'ler için yapılan çalışmalardaki bulgulardaki genel sonuçlar, Ag NP'ler ile ilgili verilerle korelasyon kurulabilmesi ve Ag NP çalışmalarının bu kapsamda planlanabilmesi için önemlidir. Solunum sistemi, sindirim yolu, deri veya enjeksiyondan sonra çeşitli NP'lerin hızla (dakikalar içinde) kan dolaşımından temizlendiği bildirilmektedir. Karaciğer ve dalak ( $\approx 90$ ) ile böbrekler ( $\approx 9$ ) tipik nihai biyolojik temizlenme dağılımıdır. Genel olarak daha büyük NP'ler önce dalakta ve karaciğerde tutulur ve bu filtreden geçen küçük olanlar böbreklerde son bulur; sonrasında NP'ler dışkı veya idrarla atılır. Bir kılavuz olarak, genellikle kas, akciğer ve deri gibi çoğu dokuda bulunan sürekli kılcal damarların yaklaşık 6 nm'lik bir kesime sahip olduğu ve böbrek, bağırsak ve bazı endokrin ve ekzokrin bezlerinde yaklaşık 50-60 nm'lik bir kesite sahip olduğu düşünölür. Bunun yanında birkaç günden uzun süredir tıbbi uygulamalara yönelik NP'lerin akıbetiyle ilgili kapsamlı bir literatür hâlâ bulunmamaktadır ve veriler azdır (Casals ve diğer., 2019). Optimal biyolojik dağılım, atılım ve toksisite için bir NP tasarlarırken kritik hususlardan biri, boyuttur. Kan dolaşımı yarı ömrü, moleküler hedefleme ve hücrenel alım gibi fizyolojik parametreler temelinde, yüzey bileşimi ile birlikte partikül boyutunun önemli bir faktör oynadığı ve terapötik etkinliğe ulaşmanın anahtarı olduğu açıktır. Optimal NP boyutu hakkında genellemeler yapılabilirken

NP tarafından hedeflenen biyolojik sistem nihai karar faktörüdür. NP boyutu, hangi klirens sisteminin kullanılacağını ve klirensin oluşma hızını belirleyecektir. 5 nm'den küçük NP'ler böbrek kılcal damarlarından geçebilir ve en geleneksel drenaj sistemi olan böbrek sistemi tarafından hızla atılır ve kandan kolayca temizlenir (Şekil 3.22.a). 5 ila 200 nm arasında düşen NP'ler, genişletilmiş bir kan dolaşımına sahip olma eğilimindedir. Akciğerler geleneksel bir eliminasyon sistemi olmamasına rağmen >100 nm boyutlarında aerosol formundaki NP'lerin filtrelenmesine yardımcı olabilirler (Şekil 3.22.b). İkinci bir eliminasyon seviyesi, 20-100 nm boyutundaki partiküllerin geçebildiği karaciğerden (Şekil 3.22.c) yapılıdır. 200 nm'den büyük NP'ler karaciğer ve dalakta birikme eğilimi gösterir. Böbrek veya karaciğer yoluyla elimine edilmeyen büyük partiküller (>200 nm) sonunda mononükleer fagositik sistem tarafından, örneğin lenf düğümü ve dalak (Şekil 3.22.d) tarafından elimine edilir. NP'lerin görüntüleme ve terapi için etkili kullanımındaki bir başka husus, uygulama yoludur. NP'nin sokulduğu sistem ister oral uygulama yoluyla sindirim sistemi isterse enjeksiyon yoluyla dolaşım sistemi olsun, her zaman in vivo olarak farklı dağıtım yollarına neden olacaktır (Zhao ve diğ., 2019). Bu durum klirensi etkileyecektir.



Şekil 3.22. NP'lerin özelliklerine göre farklı organlardan drenajı a.)Böbrekler, b.)Akciğerler, c.) Karaciğer, d.) Dalak (Bose ve diğ., 2014, Zhao ve diğ., 2019)



Nanojeller üzerinde yapılan in vivo çalışmalar, daha yumuşak nanojellerin fizyolojik engellerden, özellikle de dalak filtrasyonundan, daha sert muadillerine göre daha kolay geçtiğini ve sonuç olarak daha uzun dolaşım yarı ömrüne ve daha düşük dalak birikimine yol açtığını göstermektedir (Zhao ve diğ., 2019).

Birikimin yanında toksikolojik verilere göre NM'lerin toksisitesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Dikkat edilmesi gereken başlıca faktörler; doz ve maruz kalma süresi, agregasyon durumu, konsantrasyon, partikül sayısı, partikül boyutu, partikül şekli, yüzey yükü, kristal yapı, yüzey alanı vd. yüzey özellikleri, elementel kompozisyonu, vb. fizikokimyasal özellikler ile ön maruziyettir (Dakal ve diğ., 2016, Dağlıoğlu ve Yılmaz, 2018, Jeevanandam ve diğ., 2018). Ön maruziyet, insan vücudunun NP'lere bir dereceye kadar uyum sağlamasıyla sonuçlanabilmektedir (Jeevanandam ve diğ., 2018). Organik çözücüler, indirgeyici maddeler ve stabilizatörler gibi tehlikeli maddelerin kullanılması ve toksik yan ürünlerin salınması toksisite sorunlarını artırır. Bu nedenle, toksik ajanların sentezlenen NP'ler ile kontaminasyonu klinik, tarımsal ve diğer biyolojik ve çevresel uygulamalarını engellemiştir (Purohit ve diğ., 2019). İnorganik malzemelerden oluşan NP'ler stabildir ve bu nedenle lizozomal enzimler tarafından parçalanmaları zordur. Sonuç olarak vücutta birkaç yıla kadar uzun süre kalabilirler. NP'lerin yavaş yavaş temizlenmesi, biyolojik sistemlerle etkileşime girdiklerinde toksisite endişelerine yol açabilir. NP toksisitesini azaltmak için böbreklerden temizlenebilir NP'lerin geliştirilmesi kritik öneme sahip olacaktır. Biyolojik mikro çevre ayrıca biyolojik dağılım, klirens ve toksisiteyi etkiler. NP'lerin boyut, şekil, yüzey yükü, yüzey kimyası ve bileşim gibi fizikokimyasal özellikleri farmakokinetiği, biyodağılımı, intratümoral penetrasyonu ve tümör biyoyararlanımını etkiler (Zhao ve diğ., 2019).

Üretim, işleme veya etiketleme, toksisiteyi test etme ve NP'lerin çevresel etkisini değerlendirme için kısıtlı düzenlemeler olsa da uluslararası kabul görmüş protokoller veya yasal tanımlar yoktur (Jeevanandam ve diğ., 2018). Ancak güvenli ve zararsız uygulamalar için NP toksisitesi için değerlendirme protokollerinin standardizasyonuna acil ihtiyaç vardır. Protokollerin standardizasyonu için bu süreci kolaylaştırmak için hükümetler, akademisyenler, üreticiler ve kullanıcıları kapsayan dünya çapında iş birliği arzu edilmektedir (Choi ve Wang, 2011). Nihai kullanıma sürülecek ürünlerde bütün sürecin kapsamlı şekilde göz önüne alınıp değerlendirilmesi gereklidir.

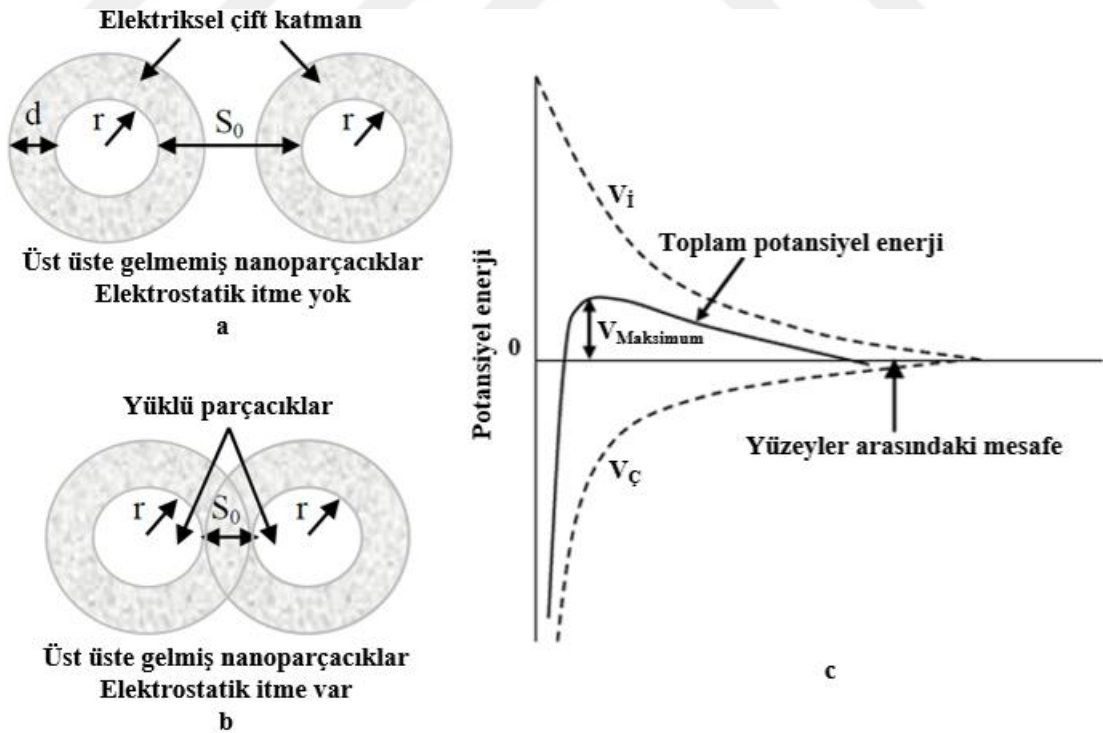
### 3.10. Geliştirilmiş/Tasarlanmış Nanomalzemelerde Ölçümler

NP'lerin sentezlendikten sonra uygun amaçla kullanılabilmesi için yapısal özelliklerinin tanımlanmasına ihtiyaç duyulur. Bu amaçla çeşitli karakterizasyon teknikleri kullanılmaktadır (Yanık, 2019). NM'ler; boyut, boyut dağılımı, şekil, yapı, aglomerasyon, kimyasal bileşim, konsantrasyon, gözeneklilik, hidrolitik kararlılık, yüzey özellikleri (yüzey geometrisi, yüzey alanı, yüzey işlevselliği, yüzey gözenekliliği, yüzey özgülüğü, yüzey yükü) vd. fizikokimyasal özellikleriyle karakterize edilir.

NM'lerde kararlılık, üretimden sonra aynı özelliklerin bir süre korunmasını ifade eder. Kararlılık, nem, sıcaklık, pH, partikül boyutu, enzimatik bozunma ve çözücüler gibi bir veya daha fazla faktörden etkilenebilir. Bu özellik, toksisitesini de etkileyebilir (Kaushik ve diğ., 2019).

NM'lerde aglomerasyon ve agregasyon oluşturma durumu kararlılık ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle sıvı solüsyon içerisindeki NP'lerde, kısa parçacıklar arası mesafelerde, Van der Waals kuvvetleri tarafından iki parçacık birbirine çekilecek ve bu çekime karşı koymak için itici kuvvetlerin yokluğunda korumasız bir solüsyon pıhtılaşacak veya topaklanacaktır. Bu durum, iki stabilizasyon yöntemi ile engellenebilir: Elektrostatik stabilizasyon ve polimerik (sterik) stabilizasyon. Elektrostatik stabilizasyon; iki NP birbirinden uzak olduğunda veya iki parçacığın yüzeyleri arasındaki mesafe, iki parçacığın iki elektrikli çift katmanının birleşik kalınlığından daha büyük olduğunda, difüzyon çift katmanlarının üst üste binmesi olmaz ve bu nedenle iki parçacık arasında etkileşim gerçekleşmez (Şekil 3.23.a). Bununla birlikte, iki parçacık yaklaştığında ve iki elektrikli çift katman üst üste geldiğinde bir itme kuvveti gelişir (Şekil 3.23.b). Mesafe azaldıkça iki parçacık yüzeyi arasındaki mesafe itici bariyer ile yüzey arasındaki mesafeye eşit olduğunda itme artar ve en yüksek seviyesine ulaşır (Şekil 3.23.c). Çift katmanla ilişkili elektrik potansiyeli yeterince yüksek ise, elektrostatik itme partikül aglomerasyonunu önleyecektir. Bu stabilizasyon yöntemi genellikle yüksek dielektrik sabitine sahip olan seyreltik sulu veya polar organik ortam sistemlerinde etkilidir; çünkü bir elektrolitik ortam, iyon konsantrasyonundaki bir değişiklik nedeniyle elektronik bulutu yok edebilir. Bu sürecin ilerlemesi aglomere partiküllere neden olur.

DLVO (Derjaguin, Landau, Venvey ve Overbeek) teorisi yüzey çekim kuvvetleri ile ilgili olarak difüzyonun etkili olduğu bir ortamda küçük partikül stabilitesini göstermek için pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır. DLVO teorisi, dağılımdaki iki parçacık arasındaki etkileşimi Van der Waals çekimi ve itme manyetik alanının potansiyel kombinasyonu olarak tanımlar. Şekil 3.23.c), küresel bir parçacığın yüzeyinden uzaklığın bir fonksiyonu olarak Van der Waals çekim potansiyelini, elektrostatik itme potansiyelini ve iki zıt potansiyelin kombinasyonunu göstermektedir. Katı yüzeyden uzak bir mesafede, hem Van der Waals çekim potansiyeli hem de elektrostatik itme potansiyeli sıfıra düşer. Yüzeğe yakın, Van der Waals çekim kuvvetinin ürettiği potansiyel enerjide minimumdur. Elektrik itme potansiyeli Van der Waals çekim potansiyeline hâkim olduğundan potansiyel enerjideki bir maksimum yüzeyden biraz daha uzağa yerleştirilmiştir. Bu maksimum, itici bariyer olarak bilinir ve Boltzmann ( $k$ ) sabitine ve sıcaklığa ( $T$ ) bağlıdır. İtici bariyer  $\sim 10kT$ 'den büyükse, Brownian hareketi tarafından üretilen iki parçacığın çarpışmaları bariyerin üstesinden gelmeyecek ve aglomerasyon meydana gelmeyecektir (Heredia, 2011).



Şekil 3.23. İki parçacık arasında elektrostatik itme-çekme kuvvetleri ve elektrostatik stabilizasyon a.) Elektrostatik itme olmadığı durum, b.) Elektrostatik itmenin olduğu durum, c.) Yüzeyler arası mesafe ile potansiyel enerji değişimi ( $V_C$  = Çekici Van der Waals potansiyeli,  $V_i$  = İtici elektrostatik potansiyeli) (Heredia, 2011)

Polimerik stabilizasyon olarak da adlandırılan sterik stabilizasyon, kolloidal solüsyonun stabilizasyonunda yaygın olarak uygulanan bir yöntem olmuştur. Polimerik stabilizasyon, NP'lerin sentezinde, özellikle dar boyut dağılımı gerektiğinde ek bir avantaj sunar. Bu işlem, metalik NP'lerin hacimli bir malzeme (polimer) tabakasıyla kaplanmasıyla meydana gelir. NP'lerin yüzeyinde emilen polimerik katman, bir difüzyon bariyeri görevi görür ve daha sonra çekirdeklerin büyümesinde difüzyonla sınırlı bir büyümeye neden olur ve metal merkezlerini birbirinden ayrı tutarak olası aglomerasyonu önler (Heredia, 2011). Bu yöntemle NP'ler, uzun süre stabil kalabilmektedir.

NM'lerin karakterizasyonunun kararlı durumları göz önünde bulundurularak yapılması önem arz etmektedir. Bu sebeple NP'ler farklı fiziksel durumlarına (süspansiyon, çözelti veya kuru toz) dayalı olarak profillenmelidir. Endüstriyel amaçlı üretilen NP'lerin kararlılığının uzun süre sürdürülebilmesi zor olduğu için raf ömrünün belirlenmesi önemli bir çalışma alanıdır (Kaushik ve diğ., 2019).

Tasarlanmış NM'leri karakterize etmek için çeşitli teknikler mevcuttur. Karakterizasyon için mevcut yaygın teknikler Tablo 3.5.'te gösterilmiştir. Analiz öncesi kullanılacak karakterizasyon yöntemine uygun olarak örnekler üzerinde inceleme için farklı analitik teknikler ve yöntemlerle bir tür hazırlık gerektirir. Kimi analiz türleri için sulu çözelti gerekli iken; katıdan numune ve ölçüm alınması, gerekli ve hatta mecburi olan analiz türleri mevcuttur. Çözeltilerdeki NP'ler karakterize edildiğinde NP konsantrasyonu birincil sınırlayıcı faktördür (Kaushik ve diğ., 2019).

Ag NP'lerin karakterizasyonu ile ilgili çalışmalar için standart bir iş akışı olmamasına rağmen boyut, şekil, yüzey yükü ve yüzey kimyasının Ag NP'lerin antimikrobiyal etkileriyle ilgili anahtar faktörler olması gerektiği iyi bilinmekte ve kabul edilmektedir (Silva ve diğ., 2017). Karakterizasyon yöntemi belirlenirken cihazın çalışma prensibi, ihtiyaç duyulan bilgiyi sağlayabilmesi, erişilebilirlik, numunenin özellikleri, uygulama amacı gibi birçok parametre değerlendirilerek seçim yapılmalıdır. Örneğin: XRD (English: X-Ray Diffraction / (X-Işını Kırınımı)) genellikle katıları karakterize etmek için kullanılır. Bununla birlikte, parçacıkların <100 nm olması durumunda, XRD ölçümleri saçılmanın etkileri nedeniyle çok kesin değildir ve bu nedenle nano tozları karakterize etmek için uygun değildir (Walter, 2013).

DLS tekniği, nominal boyutu 4 nm - 6 µm arasında olan partiküllerde ölçüm için kullanılabilir. Bu yöntemin avantajı parçacık boyutunun yanında zeta potansiyeli ölçümü için de kullanılabilir olması iken dezavantajı ise boyut dağılımı genişledikçe daha az güvenilir olmasıdır. Zeta potansiyel ölçümü, NP'lerin ve bakteri hücrelerinin (genellikle negatif yüklü yüzeye sahip olduğu) ve düşük çözünürlüklü NP'lerdeki toksisite arasındaki etkileşimi ortaya koyabilmek için önemli bir veri olarak kabul edilebilir (Dağlıoğlu ve Yılmaz, 2018). Zeta potansiyeli bir partikülün elektrostatik potansiyelini yansıtır ve partikülün kompozisyonunun yanı sıra NP'lerin süspansiyon ortamından etkilenir. Yüzey yüklerinden kaynaklanan itme kuvvetleri partiküllerin toplanmasını önleyebildiğinden, 30 mV'nin üzerinde Zeta potansiyeline (pozitif veya negatif) sahip NP'lerin süspansiyonlarda stabil olduğu bildirilmektedir (Sun ve diğ., 2014).

Morfoloji her zaman NP'lerin özelliklerinin çoğunu etkilediği için NP'lerin morfolojik özellikleri her zaman büyük ilgi görür (Khan ve diğ., 2019). NP'lerin görselleştirilmesi/karakterizasyonu için en yaygın kullanılan teknikler elektron mikroskopları ve taramalı uç mikroskoplarıdır (Dağlıoğlu ve Yılmaz, 2018). TEM tekniği, elektron tarama prensibine dayanır ve NP'ler hakkında nano ölçekte geniş çapta bilgi sağlar. İnsanların bu tekniği sadece NM'lerin morfolojisini değil, aynı zamanda NP'lerin yığın veya matristeki dağılımını incelemek için kullandıkları geniş bir literatür mevcuttur (Khan ve diğ., 2019). NP'lerin doğru karakterizasyonu, sonuçların tekrarlanabilir olmasını ve ayrıca biyolojik etkilerini belirleyen özelliklerini anlamının temelini sağlamak için önemlidir (Dağlıoğlu ve Yılmaz, 2018). Tablo 3.5.'te NM'lerin özelliklerinin değerlendirilmesi için tercih edilebilecek farklı analitik yöntemlere yer verilmiştir. Lin ve diğ., (2014), Devatha ve Thalla, (2018), Husen ve Iqbal, (2019) ile çalışmalarında da yöntemler ile ilgili önemli bilgilere yer verilmiştir. Detaylı bilgi için incelenebilecek kapsamlı çalışmalardır.

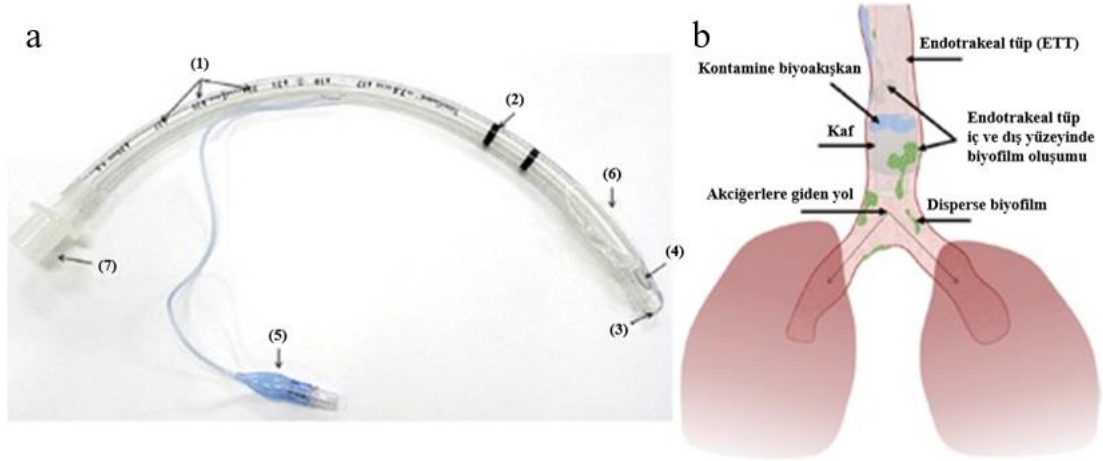
Tablo 3.5. NP'lerin fizikokimyasal karakterizasyonu için bazı analitik teknikler (Kaushik ve diğ., 2019)

Nanoparçacık Özelliği	Teknik-Cihaz
Boyut Boyut Dağılımı	Dinamik Işık Saçılımı
	X-Işını Kırınımı
	Taramalı Elektron Mikroskobu
	Geçirimli Elektron Mikroskobu
	Alan Akışı Fraksiyonlama
Şekil	Taramalı Elektron Mikroskobu
	Geçirimli Elektron Mikroskobu
	Zayıflatılmış Toplam Yansıma
	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi
	Elektroforetik Işık Saçılımı (Zeta Potansiyeli İçin)
Yapı	X-Işını Kırınımı
	Kütle Spektrometresi
	Dairesel Dikroizm
	Kızılötesi Spektroskopisi
	Taramalı Tünelleme Mikroskobu
Yüzey Yüğü	Zeta Potansiyeli
	Zayıflatılmış Toplam Yansıma Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi
	Elektroforetik Işık Saçılımı
	Kapiler Elektroforez
Kimyasal Kompozisyon	Kütle Spektrometresi
	Nükleer Manyetik Rezonans
	Enerji Dağılım X-Işını Spektrometresi
	X-Işını Kırınımı
	X-Işını Floresan Spektroskopisi
Saflık	Hidrodinamik Kromatografi
	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
	Nükleer Manyetik Rezonans
Kararlılık	Termal Gravimetrik Analiz
	Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi
	Hidrodinamik Kromatografi
	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
Yüzey Özellikleri Dispersiyon Durumu	Zayıflatılmış Toplam Yansıma Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi
	Dairesel Dikroizm
	X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi
	Geçirimli Elektron Mikroskobu
	Taramalı Tünelleme Mikroskobu
	Atomik Kuvvet Mikroskobu
	Çevresel Taramalı Elektron Mikroskobu
Yüzey Alanı Ölçümü / Analizi	

#### 4. MALZEME VE YÖNTEM

Tez çalışmasının gerekçe ve hedefleri doğrultusunda HE (özellikle VİP ve CAE) kapsamında yapılan literatür ve sektörel ürün taraması neticesinde HİE gelişimine sebep veren başlıca bakteri türleri ve materyaller tespit edilmiştir. Tespitler neticesinde çalışmanın esas çıkış ve motivasyon noktası, kullanımı sonrasında yaygın enfeksiyon gelişimi ve mortalite değerleri ile karşımıza ETT'ler çıkmıştır (Şekil 4.1.a). VİP yüksek morbidite, mortalite ve maliyet ile ilişkilidir. MV gerektiren kritik hastaların bakımında VİP'i önlemeye yönelik müdahaleler yüksek bir önceliktir. VİP'i önlemek için kanıta dayalı uygulama kılavuzları tarafından birden fazla müdahale önerilmektedir; ancak VİP ile bağlantılı ana hedef olarak ETT'ler ile ilgili olanlara artan bir ilgi vardır (Fernandez ve diğ., 2012).

ETT hava yoluna erişim sağlar ve genel anestezi kullanan ameliyatlar için veya hastalar MV uygulandığında hava yolu açıklığını sağlamak için kritik bakım durumları için gereklidir. Entübasyon süresi kısa vadeli olabilir; örneğin cerrahi işlem sırasında sadece saatler sürebilir veya bağımsız nefes alma yeteneğinin kaybolduğu ciddi durumlarda yıllarca kullanılması gerekebilir. Hastaların hayatta kalması için gerekli olmasına rağmen, kullanımları komplikasyonlarla birlikte gelir. Hava yolunda bir ETT'nin varlığı patojenlerin temizlenmesi için fizyolojik konak savunma mekanizmalarını bozar ve orofarenkstekki mikroorganizmaların steril trakeobronşiyal ağa taşınması için bir platform sağlar. Alt solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için antibiyotikler uygulanır; bununla birlikte her zaman etkili değildir ve sonuç olarak antibiyotik direncinin artmasına neden olabilirler. Entübasyon yolu, orofarenks, sinüslerden gelen bir bakteri rezervuarı tarafından beslenen trakeobronşiyal kolonizasyona izin verir. ETT varlığı, mukusu doğal olarak temizleyen ve alt solunum yollarına organizmanın göçünü önleyen öksürük veya yutma gibi fizyolojik refleksleri önler. Bu da, biyofilm oluşumunu ve ETT'nin kalıcı rotası boyunca göçü yönlendirir (Barnes ve diğ., 2019).



Şekil 4.1. a.) Tipik ETT yapısı, b.) VİP patogenezi (Barnes ve diğ., 2019)

Hava akımı, ETT'nin hareketi veya doğru yapılmayan aspirasyon, bakteriyel kolonilerin yer değiştirmesine ve hastanın akciğerlerine girmesine neden olabilir. Hastanın akciğerlerine bakteri göçü VİP ile sonuçlanabilir. Şekil 4.1.b'de ETT kaynaklı VİP patogenezi verilmiştir (Barnes ve diğ., 2019). VİP'e sebep olmaması için ETT'lerin doğru uygulanması önemlidir. Farklı vakalarda ETT'lerin doğru uygulanması ve entübasyon süreci için ile ilgili olarak öneriler literatürde mevcuttur. Bu kapsamda Orser, (2020) üzerinde dikkatle durulması gereken ve önemli bir gündem oluşturan COVID-19 ile şüpheli veya doğrulanmış hastaları entübe edilmesi ile bu süreçte uygulayıcıların kendini korumasıyla ilgili güncellenmiş önerileri paylaşmaktadır.

VİP prevalans bilgileri ile geleneksel ETT'lerin enfeksiyona yeterince dirençli olmadığı ortaya çıkmıştır. Bakterilerin oluşumunu ve büyümesini önlemek için ETT'lerin yüzey modifikasyonu üzerine yapılan farklı çalışmalar umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Kollef ve diğ., (2008) Ag kaplı bir ETT'nin mikrobiyolojik olarak doğrulanmış VİP insidansını azaltıp azaltmayacağını araştırmışlardır. Çalışma ile Ag kaplı bir ETT kullanılan hastalarda; benzer, kaplanmamış bir tüp alanlara kıyasla VİP insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya ve VİP oluşumunda gecikmeye sahip olduğu belirlenmiştir. ETT'ler üzerine yapılmış olan literatürdeki mevcut çalışmalar aktif kaplamalar (Örnek: Antibiyotik/antiseptik kaplamalar, antimikrobiyal etki için metal kaplamalar, fotodinamik terapiler, antimikrobiyal peptidler ile kaplamalar), malzeme yüzeylerine mikrobiyal yapışmayı azaltmak/engellemek için pasif kaplamalar (Örnek: Nanopürüzlü yüzey oluşturma, hidrofobik/hidrofilik yüzey oluşturma, mikrodesenli yüzey oluşturma) ve hibrit



kaplama (Örnek: Metal/antiseptik, metal/zeolit/D-tirozin, nanopürüzlü/fruktoz) yöntemlerine yoğunlaşmıştır (Barnes ve diğ., 2019).

Ürün özellikleri ve ölçüleri dikkate alınarak daha fazla verimlilik elde edebilmek için; mevcut tez çalışmasında kaplama yerine polimer matrisli partikül takviyeli nanokompozit geliştirilmeye odaklanılmıştır. Çalışma kapsamında literatür taramasının yanında ticari olarak ETT'ler temin edilmiştir. ETT'ler genellikle PVC'den yapılıdır. Bunun yanında geçmişte ve günümüzde farklı firmalar tarafından üretilen kauçuk, silikon ve metal gibi farklı içerikli ETT'ler mevcuttur (Haas ve diğ., 2014).

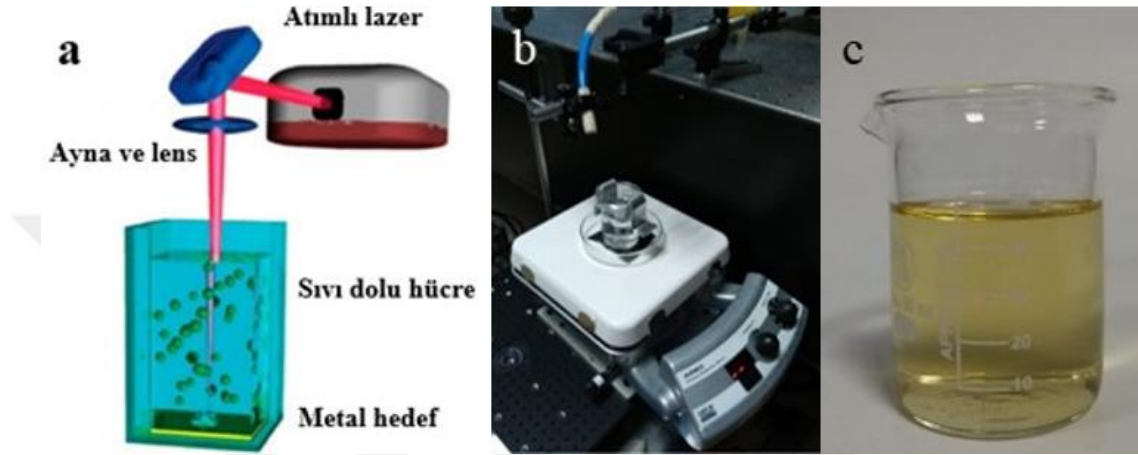
Çalışma kapsamında ticari ETT'ler arasında önemli pay sahibi olan PVC ETT'ler ele alınmıştır. PVC, granül halinde farklı sektörlerdeki endüstriyel kullanımının yanında uzun yıllardır medikal sektöründe de kullanılan bir hammaddedir. ETT'lerin yanında oksijen maskeleri, nazal kanüller, infüzyon setleri, kan ve plazma transfüzyon setleri, kateterler, cerrahi ve muayene eldivenleri, tıbbi mankenler, yapay böbrekler için kan damarları, şişme ateller, galoşlar, ilaçlar için dozaj paketleri ve benzeri çeşitli medikal ürünlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. Esneklik, dayanıklılık, düşük maliyet, sterilizasyona uygunluk, kimyasal stabilite, kullanım alanına uygun biyouyumluluk, geri dönüştürülebilirlik özellikleri kullanım alanının genişlemesinde önemli pay sahibidir (URL-22). Tez çalışmasında matris malzemesi olarak ETT'lerde ve sağlık sektöründe farklı ürünler ile geniş kullanımı bulunan PVC, takviye malzemesi olarak ise antibakteriyel potansiyeli ile dikkat çeken Ag NP'ler kullanılmıştır. Bu sayede geliştirilecek hammadde özellikleri ile sadece çalışmanın çıkış noktasında ele alınan ETT'lerin değil, yukarıda bahsi geçen ürünlerden uygun olanları içinde antibakteriyel ürün geliştirilebilmesinin önünün açılabilmesi için katkı sunulabilecektir. Şekil 4.2.'de çalışma kapsamında ticari olarak temin edilerek incelenen örnek bir ETT'ye ait görüntü verilmiştir. Tipik bir ETT tasarımı (Şekil 4.1.a, Şekil 4.2.) şu özelliklere sahiptir: 1.) Konumlandırmaya yardımcı olmak için uzunluk boyunca sürekli işaretler, 2.) Göğüs röntgeni sırasında tanımlamayı kolaylaştırmak için bir radyo-opak hat, 3.) Yerleştirme kolaylığı için sağa eğimli bir eğime sahip olan açık distal uç, 4.) Tıkanma durumunda gaz ve havalandırma için ikincil bir geçit görevi gören "Murphy gözü", 5.) Salgıların ve beklenmedik basınçlarda ETT'nin yer değiştirmesini önleyen kaf bağlantısı, uç kısmında 6.) Şişirilebilir balon, 7.) Çeşitli tıbbi ekipmana bağlantı için adaptör ve standart konektör (Barnes ve diğ., 2019).



Şekil 4.2. Çalışma kapsamında ticari olarak temin edilen örnek ETT görüntüsü

Mevcut tez çalışmasında polimer matrisli partikül takviyeli nanokompozit geliştirilmesi için kullanılacak PVC ve Ag NP'ler ticari olarak temin edilmiştir. Çalışmalar için granül formda PVC kullanılmıştır. Ürünlerin en az %99,99 saflıkta olmasına dikkat edilmiştir. Ek olarak lazer ablasyon (aşındırma) yöntemi ile Ag NP üretimi denemeleri de yapılmıştır. Ag NP'lerin fiziksel üretim yöntemlerinden birisi de lazer ablasyon yöntemidir. Bu yaklaşımın en önemli avantajı, toksik maddeleri serbest bırakan ve insan sağlığını ve çevreyi tehlikeye atan kimyasallar kullanılmadan yüksek saflıkta büyük miktarlarda Ag NP üretilmesidir. Bununla birlikte aglomerasyon genellikle büyük bir sorundur, çünkü ek kimyasal ajanlar kullanılmaz. Yaklaşım da yüksek güç tüketimi, yüksek miktar üretimde nispeten daha uzun sentez süresi ve yüksek maliyetli ekipman gerektirir; bunların hepsi işletme maliyetlerini artırır. Lazer aşındırma yöntemi ile üretimde Şekil 4.3.a'da gösterildiği gibi sıvı bir ortama yerleştirilen Ag metal plaka kullanılır. Darbeli bir lazerle ışılandıktan sonra sıvı ortam sadece diğer iyonlardan, bileşiklerden veya indirgeyici maddelerden arındırılmış baz metal kaynağının Ag NP'lerini içerir. Lazer gücü, ışınlama süresi, baz metal kaynağının tipi ve sıvı ortamın özelliği gibi çeşitli parametreler, oluşan metal NP'lerin özelliklerini etkiler (Lee ve Jun, 2019). Lazerler, metal NP'lerin üretiminin yanı sıra, yüksek güç gerektiren metallerin kesilmesi, delinmesi ve kaynak edilmesi işlemlerinde de kullanılmaktadır. Bu kapsam da tez sürecinde farklı çalışmalar da yapılmıştır (Aras ve diğ., 2017, Kayahan ve diğ., 2018). Lazer aşındırma yöntemi ile

Ag NP üretim denemeleri farklı parametreler kullanılarak Kocaeli Üniversitesi LATARUM'da (Lazer Teknolojileri Araştırma ve Uygulama Merkezi) bulunan 532 ns dalga boyuna sahip atımlı lazer ile yapılmıştır. Enerji seviyesi, atım süresi, sıvı ortam temel değişkenlerdir. %999,0 saflık değerine sahip Ag plaka kullanılmıştır. Dene düzenine ve elde edilen Ag NP'lere (sıvı içerisinde) ait örnek görseller Şekil 4.3.b ve Şekil 4.3.c'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Lazer ablasyon (aşındırma) ile Ag NP üretimi a.) Proses tasarım örneği (Lee ve Jun, 2019), b.) Ag NP üretim düzenimiz, c.) Üretim sonucu elde edilen sıvı fazda (THF içerisinde) Ag NP görseli

Hammaddelerin temini ve deney düzeneklerinin alt yapısının hazırlanmasından sonra numune hazırlama işlemlerine geçilmiştir. Nanokompozitlerin sentezi için en temel ve geleneksel yöntemden biri inorganik NP'lerin polimer matrislere doğrudan karıştırılmasıdır. Fiziksel harmanlama genellikle çözelti veya eriyik karıştırma ile elde edilebilir. Çalışmamızda numune hazırlamak için çözelti karıştırma yöntemi kullanılmıştır. Çözelti karıştırma, polimer çözeltilerinin ve inorganik NP'lerin uygun bir çözücü içinde dağılmış halde karıştırılmasını içerir. Nanokompozit, çözücü uzaklaştırma, çöktürme ve basit filtreleme ile elde edilebilir. Çalışmamızda çözücü uzaklaştırma tercih edilmiştir. Bununla birlikte uygun bir çözücü bulmanın ve onu son aşamada çıkarmanın zorluğu ve birçok çözücünün gizli toksisitesi, çözelti harmanlama yönteminin potansiyel dezavantajlarını temsil eder. Çalışmamızda uygun çözücü tespiti için literatürde yer alan ve üretici firmalarca özellikleri verilen tetrahidrofur, aseton, asetonitril, tolüen, benzen gibi farklı kimyasallar denenmiştir. Örnek denemelere ait görseller Şekil 4.4.'te mevcuttur. Görselde ilk sırada çözme işlemi için 5 g olarak tartılmış granül halinde PVC numune yer almaktadır.



Şekil 4.4. Çözücü için deneme örnekleri

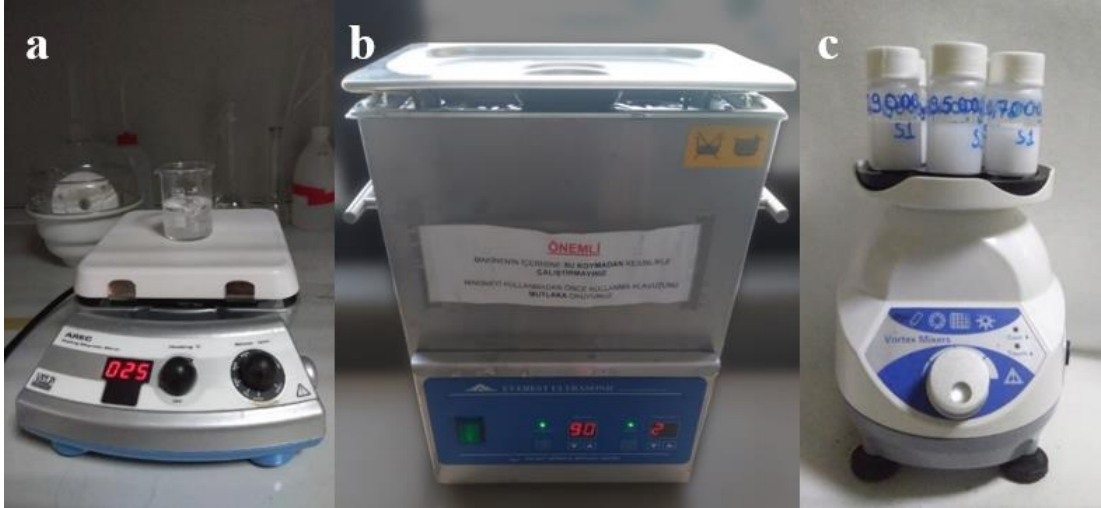
Denemeler sonucunda hem yüksek çözme kabiliyeti, hem de hızla uzaklaştırılabilme özelliği dikkate alınarak THF tercih edilmiştir. Kullanılan THF ( $C_4H_8O$ ) %99 ve üzerinde saflık değerine sahip olup  $M=72,11$  g/mol'dür.

Çözelti karıştırma, malzeme sentezinde ve imalatında yaygın olarak kullanılmaktadır. Karıştırma yoluyla sentezin sınırlandırılması, güçlü agregasyon eğilimleri nedeniyle, NP'leri polimer matris içinde homojen bir şekilde dağıtmanın zor olmasıdır. Bu durumun aşılabilmesinde çözücünün de önemli etkisi bulunmaktadır (Park ve diğ., 2020).

Numune hazırlama aşamasında çözelti karıştırma için 3 farklı yöntem denenmiştir.

- 1.) Yöntemde: Isıticılı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır (Şekil 4.5.a).
- 2.) Yöntemde: Ultrasonikasyon için ultrasonik banyo kullanılmıştır (Şekil 4.5.b).
- 3.) Yöntemde: Titreşimli Vorteks cihazı kullanılmıştır (Şekil 4.5.c).

En hızlı ve etkili sonuç 3. Yöntemde alınmış ve nihai numunelerin hazırlanması için kullanılmıştır.



Şekil 4.5. Numune hazırlama aşamasında çözelti karıştırma için kullanılan yöntemler

Yöntem tespiti ve optimizasyon çalışmaları sonrasında antibakteriyel özelliklerin belirlenmesi için hazırlanacak nihai örnek sayıları gözden geçirilmiş ve netleştirilmiştir. 2,5/18/28-48/48-78/80-100 nm olmak üzere 5 farklı partikül boyut değerine sahip katı toz formda ticari Ag NP ve lazer ablasyon ile sıvı içerisinde üretilen Ag NP örnekleri ile çalışılmıştır. Toz formdan çalışılan örnekler için kodlamada Ag NP boyutları ve PVC'nin ağırlıkça yüzdesi baz alınmıştır. %99,99 ile %70,00 arasında değişen ağırlıkça 12 farklı PVC-Ag NP karışım oranı üzerinden çalışılmıştır. 0,0001 g hassasiyete sahip tartı kullanılmıştır. Tartımlara azami ölçüde dikkat edilmeye çalışılmıştır. Numune petri ve şişelerinin üzerine Ag NP boyutları ve PVC miktarları not edilmiştir.



Şekil 4.6. Numune hazırlama aşamasında çözelti karıştırma için deneysel çalışmalar

Vorteks cihazı kullanılarak hazırlanan çözeltiler cam petrilere alınmış ve numuneler çözücünün uçurulması için çeker ocak içerisinde tutulmuştur (Şekil 4.6.). Kullanılan çözücünün özellikleri uygun olduğu için işlem hava akımı olmaksızın oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Sıvı faz özellikleri ortadan kalkıncaya kadar beklenmiştir. İşlem süreleri numunelerin içeriklerine göre farklılıklar göstermiştir. İhtiyaç halinde

numunelere zarar vermeyecek düzeye kadar sıcaklık artışı uygulanıp işlem sürelerinin kısaltılması sağlanabilir. Kurutma işleminin ardından numunelerden antibakteriyel testler için 6 mm çapa sahip diskler elde edilmiştir (Şekil 4.7.). Benzer morfolojiye sahip olması için TEM incelemelerinde antibakteriyel testler ile aynı yöntem ile hazırlanan Ø6 mm diskler üzerinden çalışmalar yapılmıştır.



Şekil 4.7. Agar disk difüzyon testi ve TEM incelemeleri için Ø6 mm disklerin eldesi

Literatürde antibakteriyel yapıya sahip polimer modifikasyonları geliştirilmiş ve test edilmiştir; ancak ETT'lere odaklanma eksiktir ve yeni antimikrobiyal ETT cihazlarının klinik bulunabilirliği sınırlıdır (Barnes ve diğ., 2019). Bu kapsamda çalışmanın ETT'ler için nanoteknoloji kullanımı içermesi önemli bir katkı sağlayacaktır.

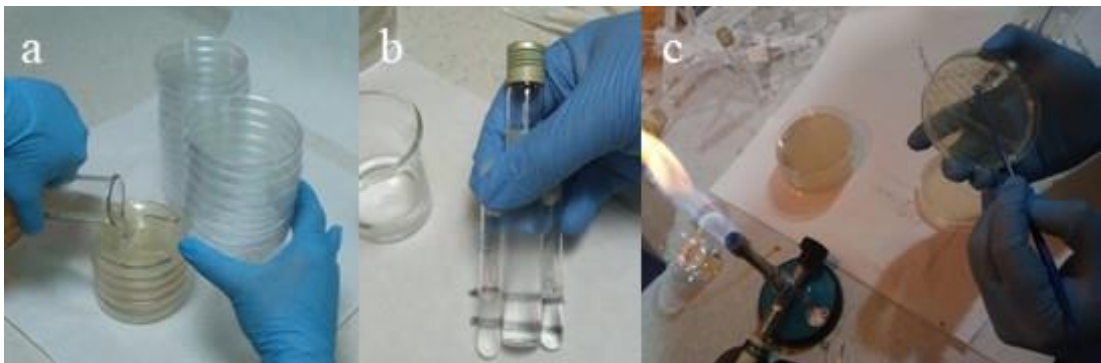
NM'lerin antibakteriyel potansiyelini araştırmak için literatürde açıklanan ve düzenleyici kurumlar tarafından onaylanan pek çok köklü yöntem kullanılmaktadır. Ancak bunların birkaçı doğrudan Ag NP'lere uygulanamaz veya büyük uyarlamalar gerektirebilir. Ag NP'lerin kendine özgü özellikleri (yüzey plazmon rezonans etkisi göstermesi vb.) ile numune hazırlama ve uygulama koşulları gibi özel durumlar yöntemin seçilmesinde önemli etkenlerdir.

Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitelerini keşfetmek ve değerlendirmek için, yaygın olarak mikrodilüsyon ve makrodilüsyon, agar disk difüzyon yöntemi ve kolorimetrik mikrobiyal canlılık deneyi olarak bilinen tarama yöntemleri uygulanmaktadır. Minimum inhibisyon konsantrasyonu tayini, bir mikroorganizmanın büyümesini inhibe edebilen en düşük Ag NP konsantrasyonunu tanımlayabilmeye olanak sağlayan

sık kullanılan bir yöntemdir. Mikrodilüsyon ve makrodilüsyon yöntemleri, çeşitli Ag NP konsantrasyonlarının potansiyel toksisitesinin değerlendirilmesine izin verir. Makrodilüsyon için bir numune hazırlama, belirli bir kültür ortamında seri seyreltmeler ile gerçekleştirilir. Mikrodilüsyon, nihai sonuçta Ag NP'lerin müdahalesinin yer almasına rağmen bu tür bir yaklaşımda çok sayıda kuyu olması nedeniyle deneyde daha büyük bir dinamizm sağlayan mikropalakların kullanımını içerir. Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesini test etmek için yaygın olarak kullanılan diğer bir yöntem agar disk difüzyon yöntemidir. Bu deneysel yaklaşımda, inhibisyon bölgesinin boyutu, Ag NP'lerin potansiyel sitotoksitesini gösterir (Silva ve diğ., 2017).

Tez çalışması kapsamında antibakteriyel duyarlılıkların belirlenmesi için numune özellikleri dikkate alınarak disk difüzyon yöntemi tercih edilmiştir. Testler için EUCAST (English: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing / (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Test Komitesi)) standartları baz alınmıştır.

Disk difüzyon, antimikrobiyal duyarlılıkların belirlenmesine yönelik en eski yaklaşımlardan ve rutin klinik laboratuvarlarda en yaygın kullanılan test yöntemlerinden biridir. Hem yaygın hem de güç üreyen bakteriler dahil olmak üzere bakteriyel patojenlerin çoğunu test etmek için uygun olması ve özel ekipman gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. Diğer birkaç disk difüzyon tekniği ile ortak olarak EUCAST'in yöntemi, 1972'de yayımlanan uluslararası antimikrobiyal duyarlılık testi ortak çalışması raporunda ve dünya çapındaki uzman gruplarının deneyimlerinde tanımlanan ilkelere dayanan standartlaştırılmış bir yöntemdir (EUCAST, 2020).



Şekil 4.8. Besiyerlerin hazırlanması ve inokulum süreci a.) Besiyerin petrilere dökme işlemi, b.) Hazırlanan inokulum ile referans karşılaştırması, c.) Pasaj alma işlemi

Tez çalışmasında; 1925'te kurulmuş olan araştırma ve geliştirme için standart referans mikroorganizmaları, hücre dizilerini ve diğer malzemeleri toplayan, depolayan ve dağıtan kâr amacı gütmeyen bir kuruluş olan ATCC (URL-23) koleksiyonunda yer alan *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar için hedef bakteri türlerine uygunluğu EUCAST standartlarında bildirilen ticari hazır besiyerleri (MHA (Mueller-Hinton Agar)) üreticinin önerilerine dikkat edilerek hazırlanmış, depolanmış ve kullanılmıştır. Tek kullanımlık dairesel petrilere  $4,0 \pm 0,5$  mm kalınlıkta olacak şekilde dökümü yapılmıştır (Şekil 4.8.a). Bakterilerinin uygun bir besiyerinde bir gecelik inkübasyonu gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon sonrasında kolonilerin üreme durumu kontrol edilmiş ve kolonilerden steril öze yardımıyla seçim yapılmıştır (Şekil 4.8.c). Morfolojik olarak benzer olan koloniler tercih edilmiştir. Atipik varyantların seçiminden kaçınılmıştır. Seçim işlemleri tek kullanımlık steril öze ile yapılmıştır. Doğrudan koloni süspansiyonu yöntemini kullanarak organizmanın serum fizyolojik içerisinde 0,5 McFarland bulanıklık standardı yoğunluğunda (bu değer *E. coli* için yaklaşık  $1-2 \times 10^8$  CFU/mL'ye karşılık gelmektedir) süspansiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan süspansiyonun yoğunluğu görsel olarak da 0,5 McFarland bulanıklık standardıyla karşılaştırılmıştır. Minimum sapma için standart ve hazırlanan süspansiyon iyice çalkanmış olup karşılaştırma üzerinde siyah çizgiler olan beyaz bir kâğıt üzerinde yapılmıştır (Şekil 4.8.b). İnokulum süspansiyonunu 0,5 McFarland standart yoğunluğuna standardize edilmesi önemlidir. Çünkü daha yoğun inokulum süspansiyonu inhibisyon bölgesinin küçülmesine yol açarken, daha az inokulum ise tersine bir etkiye sahip olacaktır. Dikkat edilmesi gereken diğer bir hususta süspansiyon en uygun olarak 15 dakika içerisinde ve hazırlandıktan sonra en fazla 60 dakika içerisinde kullanılmalıdır. Bunun yanında inokülasyon öncesinde agar plakalarının oda sıcaklığında olması önemlidir. Hazırlanan inokulum plağın yüzeyine, üç yönde sürerek mümkün olduğunca eşit dağılacak şekilde ekim yapılmıştır. İnokulum hazırlanmasında ve plak yüzeyine bakteri ekim işleminde tek kullanımlık steril pamuk eküvyon çubuğu kullanılmıştır (Şekil 4.9.a). Eğer plaklar diskler yerleştirilmeden önce, uzun süre oda sıcaklığında bırakılırsa organizma üremeye başlayabilir, bu durum inhibisyon bölge ölçülerinde hatalı küçülmeye sonuçlanır. Diskler, agarın yüzeyine ekim yapıldıktan sonra 15 dakika içerisinde yerleştirilmelidir.



Disk difüzyon testlerinde kullanılmak üzere; standartlara uygun ve ticari olarak satılan pamuk benzeri diskler mevcuttur. Sıvı fazlı örnekler bu diskler üzerine emdirilerek test işlemi yapılmaktadır. Ancak katı faz çalışmaları için bu disklerin kullanımı mümkün değildir. Entübasyon için kullanılan ETT'lerin katı fazda olduğu dikkate alınarak katı form üzerinden çalışmanın gerekliliği ve önemi sebebiyle; deneysel çalışmalar ticari disk üzeri yerine çalışılan numunelerin doğrudan çalışılan bakteri ile kaplı agar plakasına uygulanan örnek literatür çalışmaları (Bielecki ve diğ., 2007, Jiang ve diğ., 2015, Yu ve diğ., 2015, Özkazanç ve diğ., 2020) dikkate alınarak planlanmıştır.

Numune ölçüleri olarak ticari satılan disklerde yaygın olarak kullanılan Ø6 mm referans alınmıştır (Şekil 4.7. ve Şekil 4.9.b). Elde edilen disklerin, ekim yapılmış ve kurutulmuş agar plaklarına ters çevrildiğinde düşmeyecek, temas yüzeyi tamamen plak yüzeyine tutunacak şekilde sıkıca yerleştirilmesine dikkat edilmiştir. Yerleştirilebilecek en fazla disk sayısı organizmaya ve seçilen disklere göre değişmektedir. Disklerin sayısı ve yerleşimi beklenen inhibisyon bölgelerinin birbiri ile kesişmeyecek şekilde planlanmıştır. Bir kez agar plağına yerleştirildikten sonra disklerin yerinden oynatılmaması doğru sonuç eldesi için önemlidir.

Diskler yerleştirildikten sonra 15 dakika içerisinde plakların ters çevrilip inkübasyonun başlatılması gerekmektedir, eğer plaklar diskler yerleştirildikten sonra oda sıcaklığında bırakılırsa ön difüzyon kaynaklı hatalı geniş inhibisyon bölgesi oluşumu ile sonuçlanabilir. Bu sebeple disklerin yerleştirilmesinin ardından mümkün olduğunca hızlı şekilde çalışılan bakteriler için EUCAST standartlarında verilen inkübasyon koşullarına uygun olarak  $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ , normal atmosfer, 16-20 saat inkübe edilmek üzere inkübatöre alınmıştır (Şekil 4.9.c).



Şekil 4.9. Disk difüzyon test süreci a.) Agar plaklara bakteri yayma işlemleri, b.) Numunelerin yerleştirilmesi, c.) İnkübasyon

İşlemler yapılırken genel olarak 15-15-15 dakika kuralına uyulmaya çalışılmıştır. Bu kural inokulum süspansiyonunu hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde kullanılmasını, disklerin inokülasyondan sonra 15 dakika içinde uygulanmasını ve disk uygulamasından sonra 15 dakika içinde plakaların inkübe edilmesini içermektedir. İnkübasyon sonrası da plakların incelenmesinde dikkat edilmesi gerekli bazı hususlar vardır. Doğru bir inokulum ve uygun şekilde ekilmiş plaklarda, kolonilerin birbirleriyle birleşerek tabaka oluşturduğu bir üreme gözlenmelidir. Düzgün dairesel (çentikli bölge sınırı gözlenmeyen) inhibisyon bölgeleri elde edilebilmesi için ekim sonrasında üreme plak üzerinde eşit şekilde dağılım sergilemelidir. Eğer petri üzerinde tek tek koloniler görülebiliyorsa inokulum yoğunluğu çok azdır. Düşük ve aşırı yüksek inokulum durumunda test tekrarlanmalıdır.

Deneysel çalışmalarda inkübasyon sonrasında inhibisyon bölgelerinin ölçülmesi ve duyarlılığın yorumlanması aşaması mevcuttur. Bu aşamada dikkat edilmesi gerekli hususlar sonucu direkt etkileyecek düzeydedir. İnhibisyon bölgelerinin sınırları, plak gözden yaklaşık 30 cm tutularak çıplak gözle değerlendirildiği üzere tam inhibisyon noktasında okunmalıdır. Plakayı 45°'lik bir açıyla tutmak, bölge kenarlarının tanımlanması zor olduğunda okumayı kolaylaştırabilmektedir. Katkı maddesi içermeyen plakların, yansıyan ışıkla aydınlatılmış koyu renkli bir zemin üzerinde plağın tersinden değerlendirilmesi gerekirken; katkı maddesi içeren plaklar için yansıyan ışıkla aydınlatılmış ve kapağı açık plağın ön yüzünden ölçüm alınmalıdır. Herhangi bir sebeple aksi belirtilmedikçe geçirgen ışık (plak ışığa doğru tutularak) veya büyüteç kullanılmamalıdır. İnhibisyon bölgelerinin çapı bir cetvel, kumpas, uygun ölçüm şablonu veya kalibrasyonu yapılmış otomatik ölçüm cihazı ile ölçülmelidir. İnhibisyon bölgelerinin çapı bariz olan bölge sınırları kullanılarak belirlenmelidir (EUCAST, 2020).

Aşağıda yer alan ve benzeri durumlar ile karşılaşıldığında inokulum, besiyeri, numuneler ve deneysel adımlar için gerekli kontroller yapılmalı gerektiği takdirde ilgili sonuçlar değerlendirme dışı bırakılmalı ve ihtiyaç duyulması durumunda test tekrarlanmalıdır. Daha detaylı bilgi ve testler ile ilgili güncellemelere referans olarak aldığımız EUCAST (URL-24) ve yardımcı olarak TMC (Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti) (URL-25) üzerinden erişim sağlanabilir.

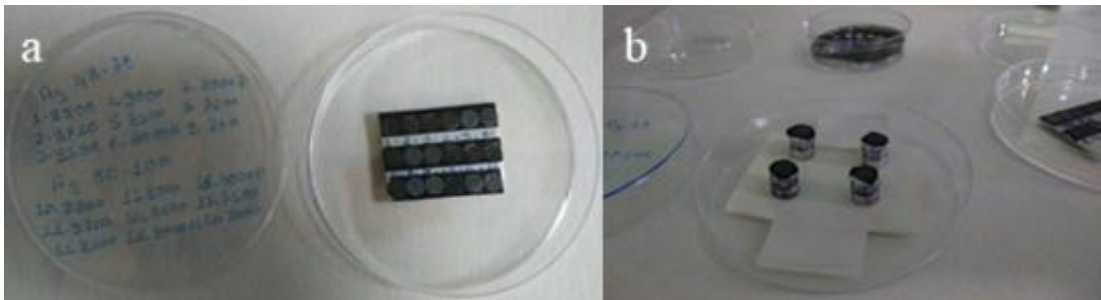
- a.) Disklerin herhangi bir sebeple yerinden kayması veya düşmesi.
- b.) Diske kadar uzanabilen silik üremelerin tespiti.
- c.) İnhibisyon bölgelerinin kesişmesi ve üst üste binmesi.
- d.) İnhibisyon bölgesinin net okunamaması
- e.) İnhibisyon bölgesi içinde tek düşecek şekilde üreyen kolonilerin gözlemlenmesi.
- f.) İnhibisyon bölgelerinin içinde çalışılardan farklı tip bakteri kolonilerinin tespiti.
- g.) Çift bölge olması durumu (EUCAST, 2020).

Deneysel çalışmaların bir diğer aşaması ise çözelti karıştırma yöntemi ile hazırlanan PVC ve Ag NP içerikli polimer matrisli partikül takviyeli nanokompozit numunelerinin morfolojisinin incelemesi ve kimyasal kompozisyonlarının teyit edilmesidir. Bu kapsamda geniş bilgi edinmeye olanak sağlayan TEM ve entegre olarak kullanılan EDX (Enerji Dağılımlı X-Işını Spektrometresi) ile karakterizasyon tercih edilmiştir. Elektron mikroskopisinde önemli ikinci ve önemli bir çeşit ise yüksek enerjili elektronların çok ince kalınlıktaki numune (<100 nm) ile etkileşmesi sonucu, numuneden geçerek veya kırınımına uğrayarak analiz edilebilmesine imkân tanıyan GEM'dir (Geçirimli Elektron Mikroskobu / (English: TEM (Transmission Electron Microscope)). İngilizce karşılıklarının ve kısaltmalarının da yaygın kullanımı sebebiyle TEM kısaltması ile kastedilen teknik zaman zaman karıştırılabilmektedir. Burada teknikler için tez yazım diline uygun olarak Türkçe kısaltmaları kullanılacak olup yaygın kullanılan TEM kısaltması ile kastedilen taramalı elektron mikroskobu olacaktır. Taramalı elektron mikroskopisinde amaç optik mikroskop ile elde edilemeyen büyütme oranlarının elektron demetleri yardımıyla elde edilip, malzeme yapılarının ve yüzey özelliklerinin incelenmesidir. Numune üzerinde gerçekleştirilen tarama genişliği ile büyütme faktörü arasındaki ters orantı bulunması sebebiyle sonsuz küçük bir noktaya odaklanan elektron demetiyle sonsuz bir büyütme gerçekleştirilebilir; fakat çalışma sırasında etkili birçok faktör, ulaşabilecek büyütme oranını sınırlar (Bulun, 2010, Aras, 2013). Tez çalışması kapsamında hazırlanan numunelerin (Şekil 4.10.a) görüntülemeleri için JEOL 6060 tipi TEM kullanılmıştır. Cihaz özellikleri dikkate alınarak morfoloji tespiti için büyütme oranları 20X, 250X, 500X, 1000X olarak belirlenmiştir.

İletken olmayan numunelerin TEM görüntülerini elde etmek için çeşitli teknikler mevcuttur. Numune yüzeyine tozlaşma veya vakum da buharlaştırma uygulanarak ince bir metalik film tabakasıyla kaplanması en sık uygulanan tekniklerdendir. Yüzey kaplama işlemlerinde dikkat edilecek en önemli nokta, olması gerekenden ince kaplamanın yeterli görüntülemeyi sağlayamaması iken aşırı kalın kaplamanın yüzey ayrıntılarını örtmesidir. Bu nedenle optimum kalınlığın sağlanabilmesi önemlidir (Bulun, 2010, Aras, 2013). Tez çalışması kapsamında numunelerin kaplanması işlemleri BAL-TECH Sputter cihazı ile yapılmıştır.

Numunelerin kimyasal bileşiminin tespiti için IXRF EDX analiz sistemi kullanılmıştır. Analiz için kullanılan yöntemin esası, numunenin elektron ile bombardımanı sonucu yaydığı X ışınlarının karakteristik olması prensibine dayanır. Bu analiz genellikle TEM ve GEM mikroskopları ile entegre olan cihazlar ile yapılır (Yanık, 2019).

XRF tekniğindeki EDXRF ile elektron mikroskoplarına entegre EDS arasındaki temel fark bir örnekten gelen karakteristik X-ışınlarının kaynağıdır. Entegre sistemlerde birincil X-ışını demeti yerine bir yüksek enerjili elektron demeti kullanılır Elektron mikroskoplarına entegre olmayan harici bir XRF cihazı 3 temel kısımdan oluşur: 1.) X-ışını kaynağı, 2.) Detektör sistemi, 3.) Veri toplama ve işleme sistemi (Yalamaç, 2018). Karakteristik X-ışını enerjisinin ait olduğu elementten elde edilen şiddet kullanılarak, o elementin yüzdesel kütle oranı hesaplanır (Alkan, 2015). Piklerin tam tanımlanabilmesi için yeterli ayırma gücüne sahip spektrometre kullanılmalıdır. Tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen EDX incelemeleri için hazırlanan örnek numuneler Şekil 4.10.b’de verilmiştir.



Şekil 4.10. Örnek numuneler a.) TEM numuneleri, b.) EDX numuneleri

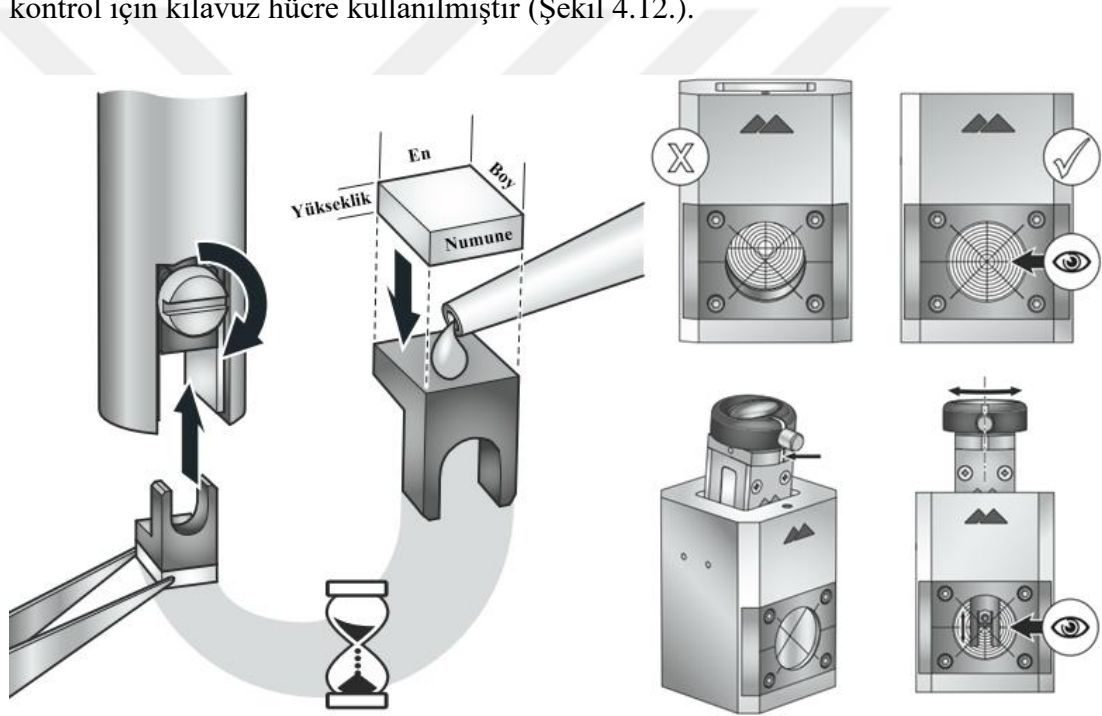
Deneysel çalışmalarda numune özelliklerinin Ag NP'ler ile bakteri hücrelerinin etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için zeta potansiyel ölçüm denemeleri yapılmıştır. Literatürdeki ölçümlerinde neredeyse tamamı sıvı faz üzerinden gerçekleştirilmiş çalışmalardır. Ancak ETT'lerin katı formu dikkate alındığında sıvı faz ölçümlerinden elde edilecek verilerin Ag NP'ler ile bakteri hücrelerinin etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için kullanılması uygun olmayacaktır. Bu sebeple, katı fazdan ölçüm alınabilmesinin mümkün olup olmadığının tespiti için literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Tarama sonucunda katı fazdan zeta potansiyel ölçümü alan oldukça az sayıda yayın ile karşılaşmıştır (Corbett ve diğ., 2012, Kubiak-Ossowska ve diğ., 2015, Penfold ve diğ., 2017, Biswal ve diğ., 2018, Wu ve diğ., 2018). Ölçüm için ilgili yayınlarda kullanılan yöntem ve cihazlar incelenmiştir. Kullanılan cihaz modelleri farklı olsa da tamamında ölçüm için kullanılan ortak bir daldırma hücresi aparatı (ZEN1020) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Katı numunelerden zeta potansiyeli ölçümü alınmasına izin veren ZEN1020 daldırma hücresi (Malvern, 2013)

Daldırma hücresi için firmanın Türkiye ve İngiltere temsilcilikleri ile iletişime geçilmiştir. Aparatın kullanılabileceği uyumlu cihazlardan bir modelin üniversitemiz bünyesindeki laboratuvarlardan birinde olması sebebiyle aparatın temini için firmadan fiyat teklifi istenmiştir. Firmadan gelen fiyat ve temin süresi çalışma için uygun bulunmamasından dolayı, araştırma laboratuvarlarından hizmet alımı şeklinde numunelerin incelenmesine karar verilmiştir. Öncelikli tercih yurtiçi olmuştur. Ancak

daldırma hücresinin kullanıldığı yurt içi kaynaklı herhangi bir literatür çalışması bulunamamıştır. Bu sebeple firmanın yurt içi temsilciliğinden aparatı daha önce satın alan kurum bilgileri hakkında bilgi istenmiştir. Gelen bilgi doğrultusunda daha önce yurt içine sadece iki adet ürün satışı yapıldığı öğrenilmiştir. Daldırma hücresinin bulunduğu iki kurumla da iletişime geçilmiştir. Bir tanesi deneysel çalışma sürecinde cihazı kullanabilecek eğitimi almış uzman personel eksikliği olduğunu bildirmiştir. İkinci kurum ise ölçümler için şartlarının uygun olduğunu bildirmiştir. Sonrasında kurumdan gelen bilgiler ve firmanın cihaz kullanım kitapçığında bildirilen talimatlara uygun olarak ölçüleri 4 x 7 x 1,5 mm'den (En x Boy x Yükseklik) daha büyük olmayan dikdörtgen numuneler hazırlanmıştır. Hazırlanan numunenin uygun yerleşimini kontrol için kılavuz hücre kullanılmıştır (Şekil 4.12.).



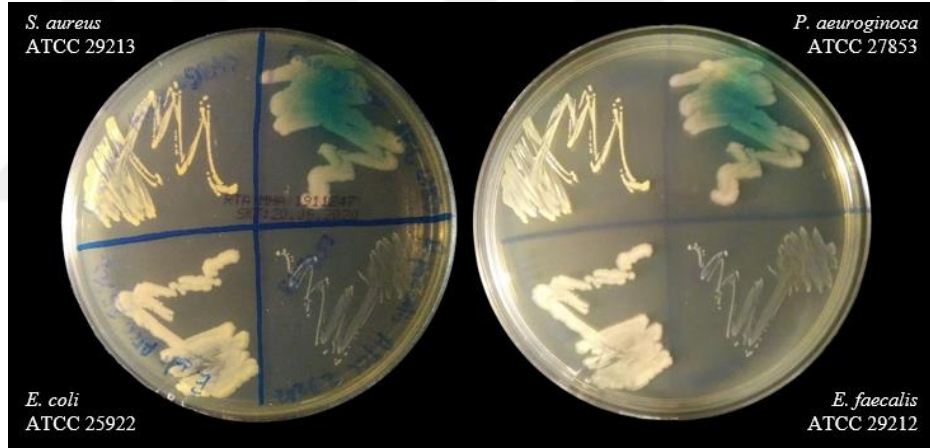
Şekil 4.12. Zeta potansiyel ölçümleri için numune hazırlanması ve yerleştirilmesi (Malvern, 2013)

Numunelerin daldırma hücreğine uygun yerleşimi kılavuz ile kontrol edildikten sonra daldırma hücresi içinde ölçüm için yardımcı sıvı olan cam küvete daldırılır. Sonrasında zeta potansiyel ölçüm cihazındaki yuvasına yerleştirilir. Yerleşim yapıldıktan sonra kullanım kılavuzu talimatlarına uygun olarak ölçüm başlatılır ve sürdürülür. Ölçüm parametreleri bilgisayarda kurulu cihaz yazılımı yardımı ile kontrol edilir. Ölçüm sonuçları ham veri grubu halinde alınabildiği gibi yazılım yardımıyla grafiksel olarak da alınabilmektedir.

## 5. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 5.1. Antibakteriyel Özellikler (Disk Difüzyon Test Sonuçları)

Tez çalışmasında; *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kullanılmıştır. Kullanılan suşların bir arada gözlemi için hazırlanan kültür ortamı Şekil 5.1.'de verilmiştir. Şekil 5.1. suşlar arasındaki gözle görülür farkları ortaya koymaktadır. Deneysel çalışmalar için Şekil 5.1.'in aksine saf kültürler oluşturmak için tek petride tek tür mikroorganizma ile çalışılmıştır. Ayrı ayrı fiziki kültür ortamları oluşturulmuş, farklı mikroorganizma türlerinin birbiri ile teması engellenmeye çalışılmıştır.

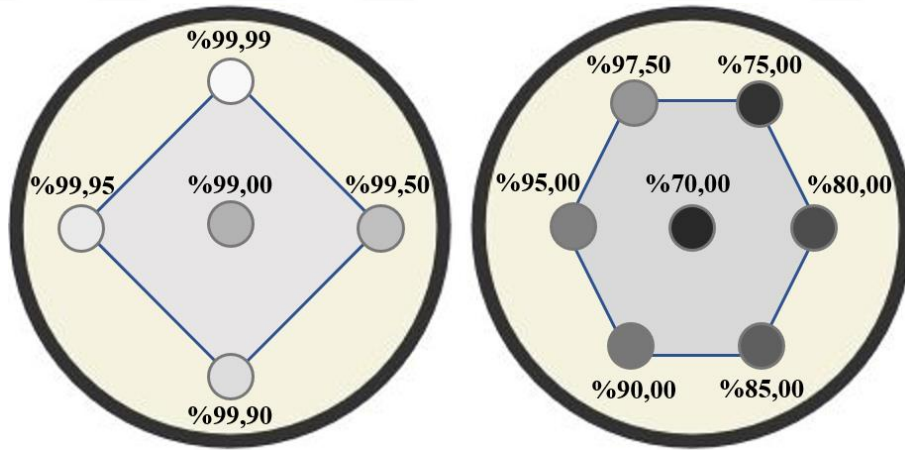


Şekil 5.1. *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 bakteri kültürleri

İnhibisyon bölgelerinin belirlenmesi ve ölçümünde dikkat edilmesi gerekli hususlar sonucu direkt etkileyecek düzeydedir. Malzeme ve metot bölümünde detaylı anlatılan kılavuzlarında belirtilen ölçütlere mümkün olduğunca uygun ölçümler alınmaya çalışılmıştır. Yine kılavuzlarda belirtilen ve deneysel çalışmalarda karşılaşılan disklerin herhangi bir sebeple yerinden kayması veya düşmesi, inhibisyon bölgesi içinde tek düşecek şekilde üreyen kolonilerin gözlemlenmesi, çift bölge olması durumu, diske kadar uzanabilen silik üremelerin tespiti, inhibisyon bölgesinin doğru ve net okunamaması vb. durumlarında ilgili sonuçlar değerlendirme dışı bırakılmış ve

ihtiyaç duyulan testler tekrarlanmıştır. İnhibisyon bölgelerinin tam yuvarlak olmadığı durumlarda ölçümler en dar bölge üzerinden alınmıştır. Bütün mikroorganizmalar için ayrı ayrı fiziki kültür ortamları oluşturulması sebebiyle de inhibisyon bölgeleri içinde çalışıldan farklı tip bakteri kolonilerinin tespiti durumu gerçekleşmemiştir.

Ön denemeler sonrasında petri başına belirlenen numune sayısı ve bakteri kültürleri üzerinde numune disklerinin uygun yerleşim düzeni (Şekil 5.2.) sayesinde inhibisyon bölgelerinin kesişmesi ve üst üste binmesi durumu ile karşılaşılmamıştır. 4 farklı bakteri türünde de %99,99 ile %70,00 arasında değişen ağırlıkça 12 farklı PVC-Ag NP karışım oranı üzerinden çalışılmıştır. Petrileri ayırmadaki temel faktör öncül çalışmalarda görülen %1'in üzerindeki Ag NP katkısının inhibisyon bölgesi oluşumundaki önemli etkisidir. %1'in altındaki Ag NP katkı oranlarında çalışılan hiçbir örnekte dikkate değer bir inhibisyon bölgesi gözlemlenmemiştir. %1 Ag NP katkısında ise sadece 2,5 nm'lik Ag NP içerikli numunelerin *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922' üzerinde 7 mm'lik inhibisyon bölgeleri tespit edilmiştir. Şekil 5.3. ve sonrasında bu planlamaya uygun altıgen yerleşime sahip inhibisyon bölgesi gözlemlenen örneklere yer verilmiştir.



Şekil 5.2. Bakteri kültürleri üzerinde numune yerleşimi planlaması

Ölçüm sonuçlarının verildiği tablolar hazırlanırken yapılan tekrarlı denemelerde elde edilen verilerin aritmetik ortalaması kullanılmıştır. Hesaplanan değerlerin tam sayı olmaması durumunda ondalık kısım 5'in altında ise ondalık kısım dikkate alınmayarak sadece tam sayı değeri tabloya girilmiştir, ondalık kısım 5 ve üzerinde olan değerlerde bir üst tam sayıya yuvarlanmıştır. Bunun için tablo değerlerinde  $\pm 1$  mm düzeyinde sapma payı mevcut olabileceği dikkate alınmalıdır.



Deneysel çalışmalarımızda numune disk çapı olarak ticari disklerde yaygın olarak kullanılan d=6 mm referans alınmıştır. Literatürde farklı çaplarda numune diskleri ile çalışmalar mevcuttur (Bielecki ve diğ., 2007, Jiang ve diğ., 2015, Yu ve diğ., 2015, Özkazanç ve diğ., 2020). Örnek bir ölçüm parametreleri Martí ve diğ., (2018)'de verilen Şekil 5.3. üzerinde belirtilmiştir. Numune diskinin çapına (d) bağlı olarak aynı içerikli numunelerde yüksek çap değerlerinde inhibisyon bölgelerinin daha yüksek olması beklenmektedir. Farklı çalışmalarda yer alan inhibisyon değerlerinin çap değişkeninin etkisinden bağımsız değerlendirilebilmesi için ölçümler sonrasında Martí ve diğ., (2018) çalışmasında yer alan Denklem (5.1.) ile normalizasyon yapılabilir.

$$\text{İnhibisyon Bölgesi Normalize Değeri} = \frac{d_{iz}-d}{2} \quad (5.1.)$$

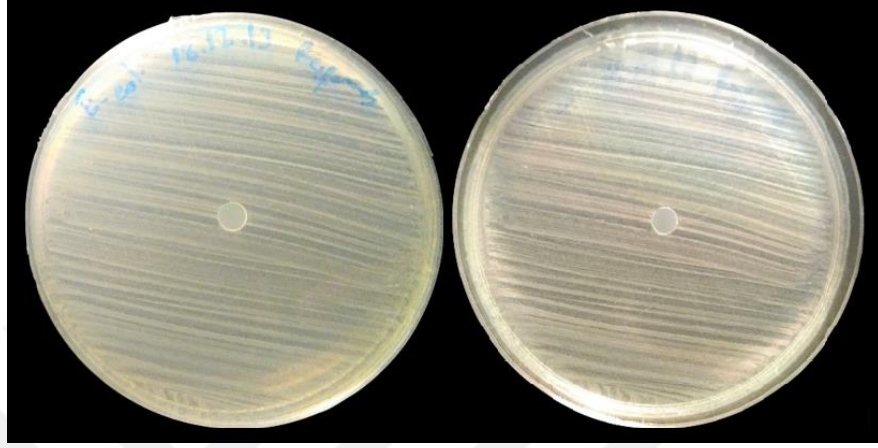


Şekil 5.3. Antimikrobiyal inhibisyon bölgesi ölçümleri. İnhibisyon bölge ( $d_{iz}$ ) çapı ve disk çapı ( $d$ ) ile gösterilmiştir (Martí ve diğ., 2018)

Deneysel çalışmalar ile saf PVC'den üretilmiş Ag NP katkılanmamış referans numunelerin *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları üzerinde etkin inhibisyon bölgesi oluşturmadıkları tespit edilmiştir (Tablo 5.1). Şekil 5.4.'te örnek olarak referans numune ve *E. coli* ATCC 25922 ile gerçekleştirilen çalışmaya ait görsel verilmiştir. Tablo 5.2. ve Şekil 5.5.'den itibaren Ag NP katkılı örneklerin inhibisyon bölgelerine ait detaylı verilere ve örnek görüntülere yer verilmiştir.

Tablo 5.1. PVC Referans numunenin inhibisyonu değerleri

Bakteri Türü	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
İnhibisyon Bölgesi Çapı	0	0	0	0

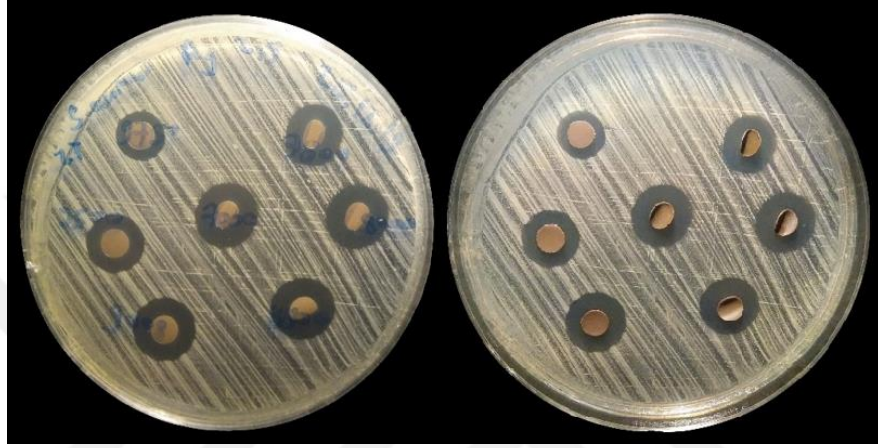


Şekil 5.4. PVC Referans numune *E. coli* ATCC 2292 etkileşimi

Tekrarlı çalışmalardan seçilen görsellerin tablolarda verilen sonuçları mümkün olduğunca yüksek oranda temsil edebilmesine dikkat edilmiştir. Fakat tablolardaki sonuçlar tekrarlı çalışmalar ile elde edildiği için %100 temsil mümkün değildir. Aynı petrinin önden ve arkadan görüntüleri yan yana verilmiştir. Her iki görüntünün daha kolay anlaşılabilmesi için kullanılan görüntü işleme programı ile genel anlamda düzenlemeler ve iç kısma ait görüntülerde aynalama işlemi yapılmıştır. İnhibisyon değerlerini içeren tablolardaki verilerin daha iyi anlaşılabilmesi, karşılaştırma yapılabilmesi ve yorumlanabilmesi için Ag(NP boyutu)/PVC(Ağırlıkça % değeri) şeklinde numune kodları kullanılmış, tablo ve grafikler oluşturulmuştur. İnhibisyon bölgesi göstermeyen numuneler için veri tablolarında “-“ olarak giriş yapılmışken grafikler için değer olarak “0” sıfır girilmiştir. Şekil 5.10.’da *S. aureus* ATCC 29213, Şekil 5.16.’da *E. faecalis* ATCC 29212, Şekil 5.22.’de *E. coli* ATCC 25922 ve Şekil 5.28.’de *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag/PVC numunelerin antibakteriyel etkisine ait veriler ile oluşturulmuş grafikler yer almaktadır. Elde edilen veriler; Şekil 5.29.’da bakteri türüne göre; Şekil 5.31.’de, NP boyutuna göre gruplandırılmıştır. Antibakteriyel etkinin numune ölçülerinden bağımsız değerlendirilebilmesi için yapılan normalizasyon hesaplamalarıyla elde edilen grafikler Şekil 5.30. ve Şekil 5.32.’de yer almaktadır. Sonuçlar ile ilgili genel değerlendirme ve yorumlar 6. Bölümde verilmiştir.

Tablo 5.2. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi

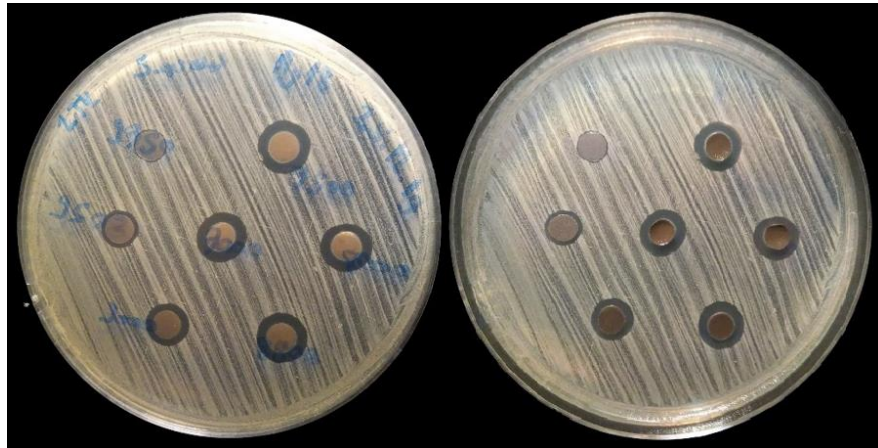
Numune Kodu	Ag2,5 PVC99,99	Ag2,5 PVC99,95	Ag2,5 PVC99,90	Ag2,5 PVC99,50	Ag2,5 PVC99,00	Ag2,5 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	7	10
Numune Kodu	Ag2,5 PVC95,00	Ag2,5 PVC90,00	Ag2,5 PVC85,00	Ag2,5 PVC80,00	Ag2,5 PVC75,00	Ag2,5 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	11	12	12	12	13	14



Şekil 5.5. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi

Tablo 5.3. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi

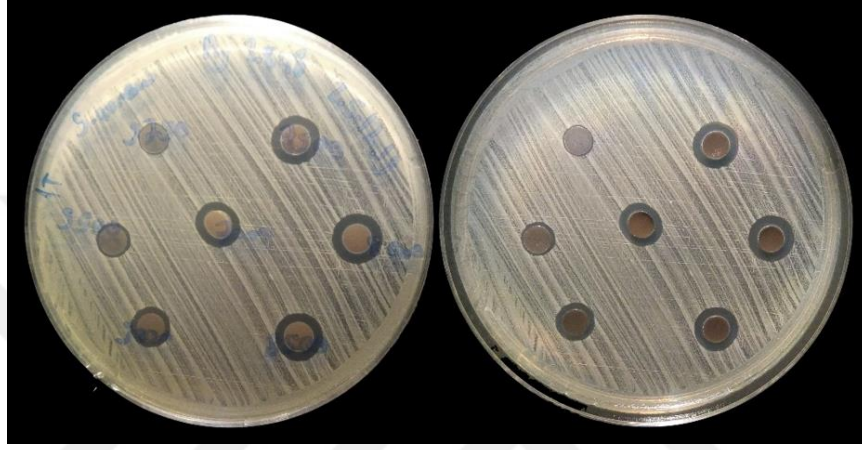
Numune Kodu	Ag18 PVC99,99	Ag18 PVC99,95	Ag18 PVC99,90	Ag18 PVC99,50	Ag18 PVC99,00	Ag18 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag18 PVC95,00	Ag18 PVC90,00	Ag18 PVC85,00	Ag18 PVC80,00	Ag18 PVC75,00	Ag18 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	10	9	9



Şekil 5.6. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag18/PVC etkisi

Tablo 5.4. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi

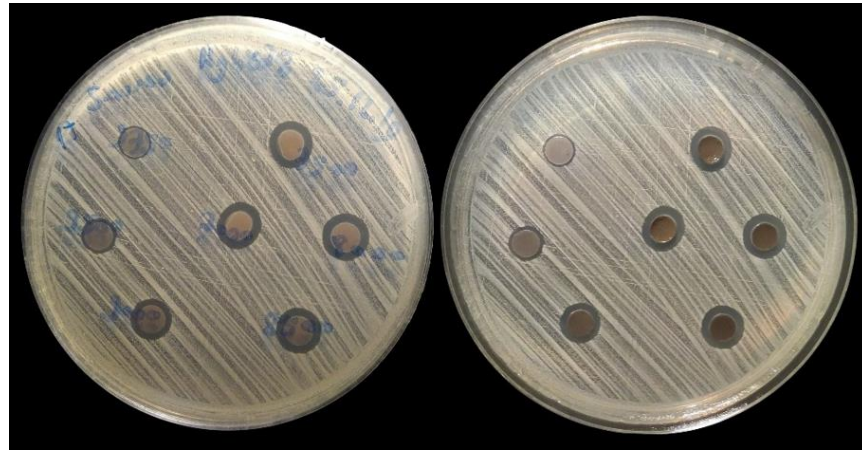
Numune Kodu	Ag28-48 PVC99,99	Ag28-48 PVC99,95	Ag28-48 PVC99,90	Ag28-48 PVC99,50	Ag28-48 PVC99,00	Ag28-48 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag28-48 PVC95,00	Ag28-48 PVC90,00	Ag28-48 PVC85,00	Ag28-48 PVC80,00	Ag28-48 PVC75,00	Ag28-48 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	7	8	9	9	10



Şekil 5.7. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi

Tablo 5.5. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi

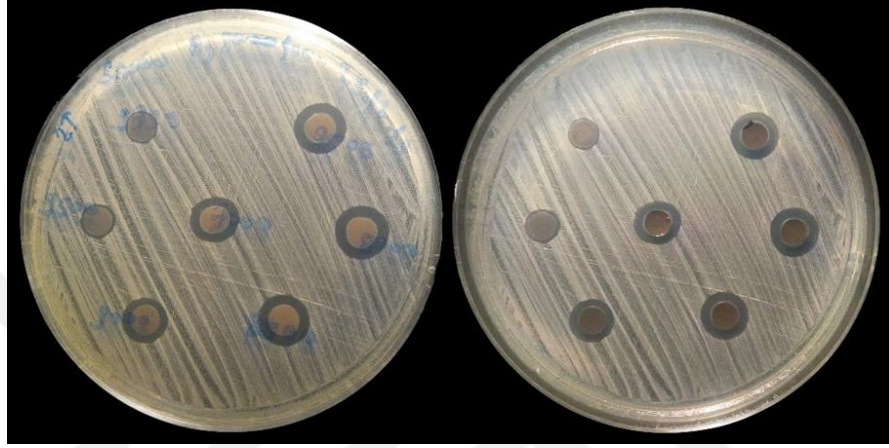
Numune Kodu	Ag48-78 PVC99,99	Ag48-78 PVC99,95	Ag48-78 PVC99,90	Ag48-78 PVC99,50	Ag48-78 PVC99,00	Ag48-78 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	7
Numune Kodu	Ag48-78 PVC95,00	Ag48-78 PVC90,00	Ag48-78 PVC85,00	Ag48-78 PVC80,00	Ag48-78 PVC75,00	Ag48-78 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	9	10	10



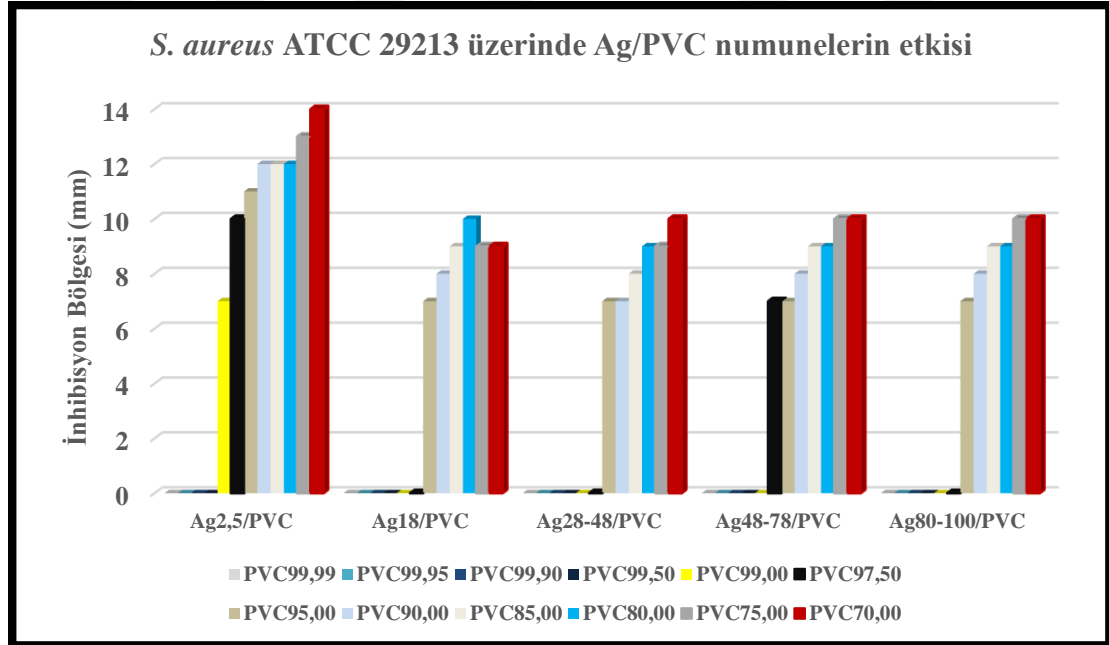
Şekil 5.8. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi

Tablo 5.6. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi

Numune Kodu	Ag80-100 PVC99,99	Ag80-100 PVC99,95	Ag80-100 PVC99,90	Ag80-100 PVC99,50	Ag80-100 PVC99,00	Ag80-100 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag80-100 PVC95,00	Ag80-100 PVC90,00	Ag80-100 PVC85,00	Ag80-100 PVC80,00	Ag80-100 PVC75,00	Ag80-100 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	9	10	10



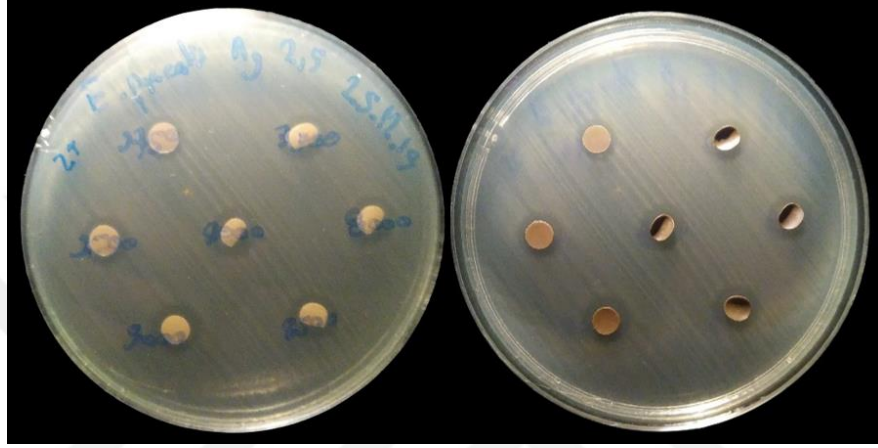
Şekil 5.9. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi



Şekil 5.10. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi

Tablo 5.7. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi

Numune Kodu	Ag2,5 PVC99,99	Ag2,5 PVC99,95	Ag2,5 PVC99,90	Ag2,5 PVC99,50	Ag2,5 PVC99,00	Ag2,5 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	7
Numune Kodu	Ag2,5 PVC95,00	Ag2,5 PVC90,00	Ag2,5 PVC85,00	Ag2,5 PVC80,00	Ag2,5 PVC75,00	Ag2,5 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	8	9	9	10	10	10



Şekil 5.11. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi

Tablo 5.8. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi

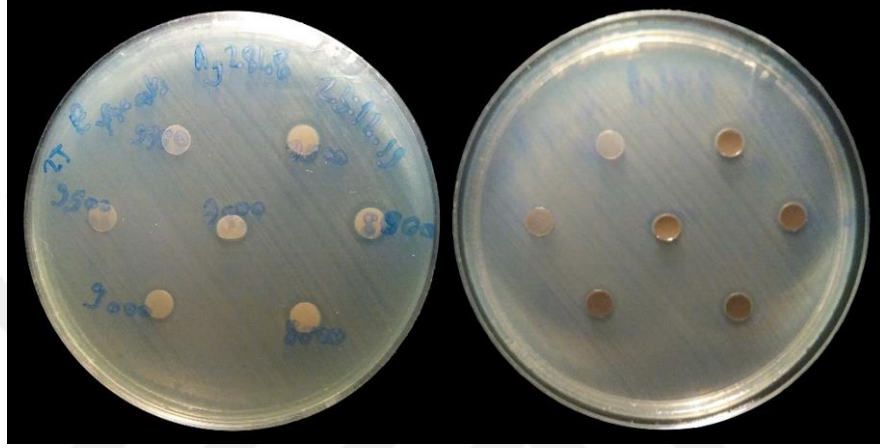
Numune Kodu	Ag18 PVC99,99	Ag18 PVC99,95	Ag18 PVC99,90	Ag18 PVC99,50	Ag18 PVC99,00	Ag18 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag18 PVC95,00	Ag18 PVC90,00	Ag18 PVC85,00	Ag18 PVC80,00	Ag18 PVC75,00	Ag18 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	7	7	8	8



Şekil 5.12. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag18/PVC etkisi

Tablo 5.9. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi

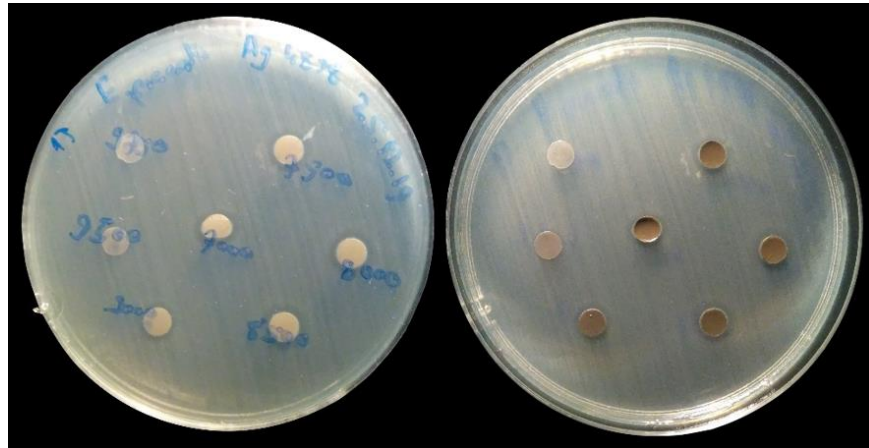
Numune Kodu	Ag28-48 PVC99,99	Ag28-48 PVC99,95	Ag28-48 PVC99,90	Ag28-48 PVC99,50	Ag28-48 PVC99,00	Ag28-48 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag28-48 PVC95,00	Ag28-48 PVC90,00	Ag28-48 PVC85,00	Ag28-48 PVC80,00	Ag28-48 PVC75,00	Ag28-48 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	7	7	7	8



Şekil 5.13. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi

Tablo 5.10. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi

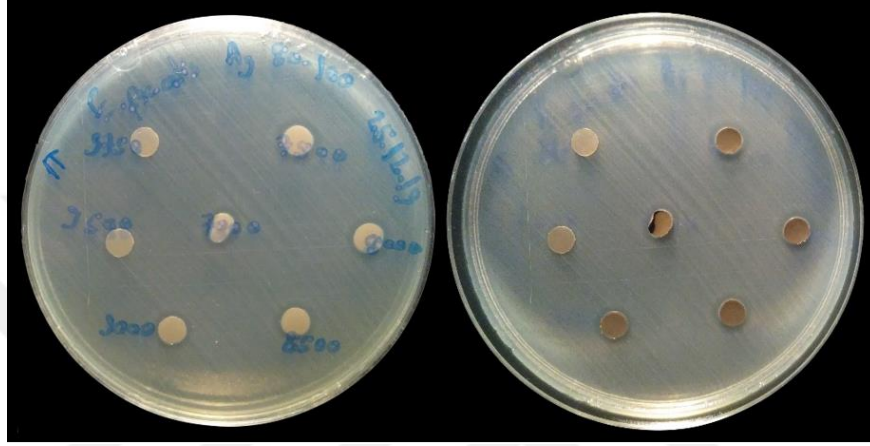
Numune Kodu	Ag48-78 PVC99,99	Ag48-78 PVC99,95	Ag48-78 PVC99,90	Ag48-78 PVC99,50	Ag48-78 PVC99,00	Ag48-78 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag48-78 PVC95,00	Ag48-78 PVC90,00	Ag48-78 PVC85,00	Ag48-78 PVC80,00	Ag48-78 PVC75,00	Ag48-78 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	7	7	8	7	8



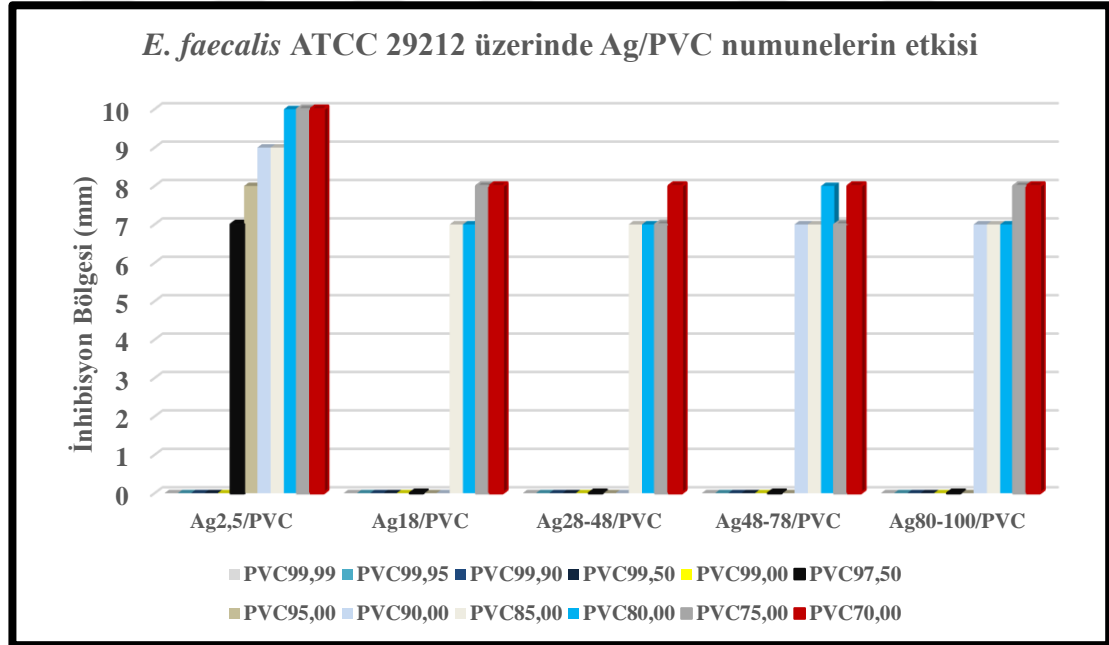
Şekil 5.14. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi

Tablo 5.11. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi

Numune Kodu	Ag80-100 PVC99,99	Ag80-100 PVC99,95	Ag80-100 PVC99,90	Ag80-100 PVC99,50	Ag80-100 PVC99,00	Ag80-100 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag80-100 PVC95,00	Ag80-100 PVC90,00	Ag80-100 PVC85,00	Ag80-100 PVC80,00	Ag80-100 PVC75,00	Ag80-100 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	7	7	7	8	8



Şekil 5.15. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi

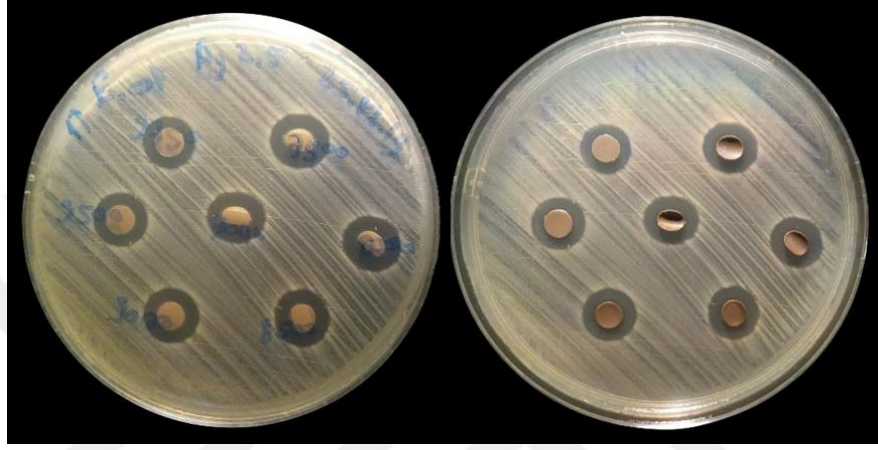


Şekil 5.16. *E. faecalis* ATCC 29212 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi



Tablo 5.12. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi

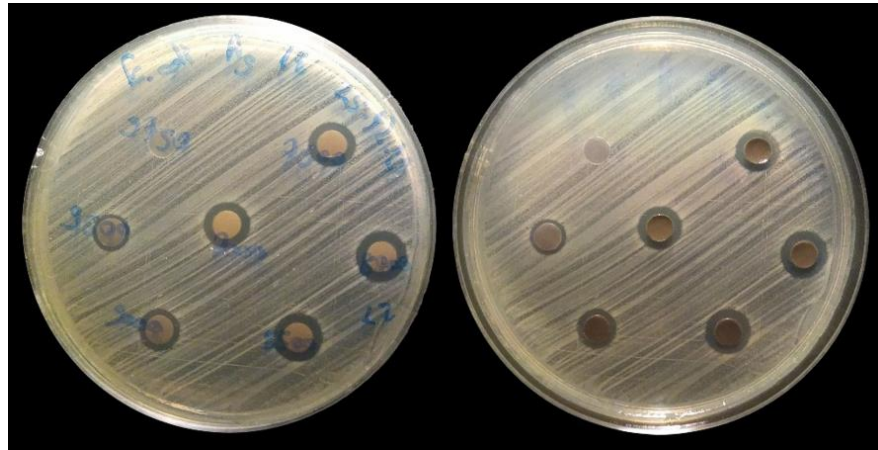
Numune Kodu	Ag2,5 PVC99,99	Ag2,5 PVC99,95	Ag2,5 PVC99,90	Ag2,5 PVC99,50	Ag2,5 PVC99,00	Ag2,5 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	7	10
Numune Kodu	Ag2,5 PVC95,00	Ag2,5 PVC90,00	Ag2,5 PVC85,00	Ag2,5 PVC80,00	Ag2,5 PVC75,00	Ag2,5 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	11	12	12	12	12	13



Şekil 5.17. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi

Tablo 5.13. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi

Numune Kodu	Ag18 PVC99,99	Ag18 PVC99,95	Ag18 PVC99,90	Ag18 PVC99,50	Ag18 PVC99,00	Ag18 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag18 PVC95,00	Ag18 PVC90,00	Ag18 PVC85,00	Ag18 PVC80,00	Ag18 PVC75,00	Ag18 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	7	8	9	9	9



Şekil 5.18. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag18/PVC etkisi

Tablo 5.14. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi

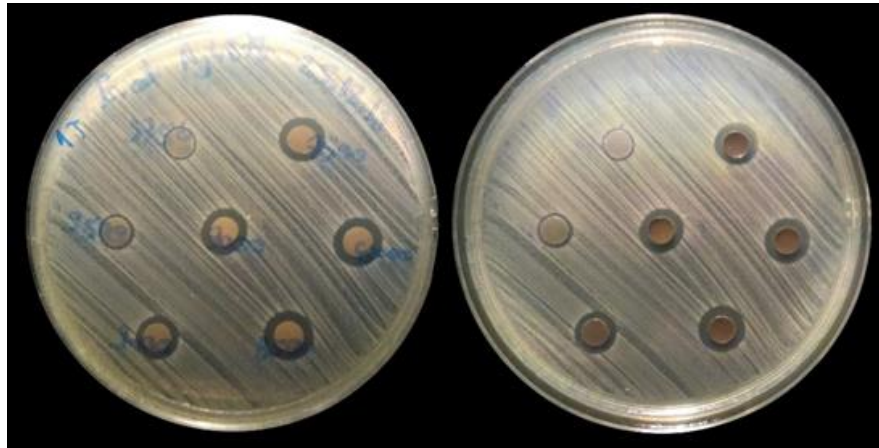
Numune Kodu	Ag28-48 PVC99,99	Ag28-48 PVC99,95	Ag28-48 PVC99,90	Ag28-48 PVC99,50	Ag28-48 PVC99,00	Ag28-48 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag28-48 PVC95,00	Ag28-48 PVC90,00	Ag28-48 PVC85,00	Ag28-48 PVC80,00	Ag28-48 PVC75,00	Ag28-48 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	7	9	9	9	9



Şekil 5.19. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi

Tablo 5.15. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi

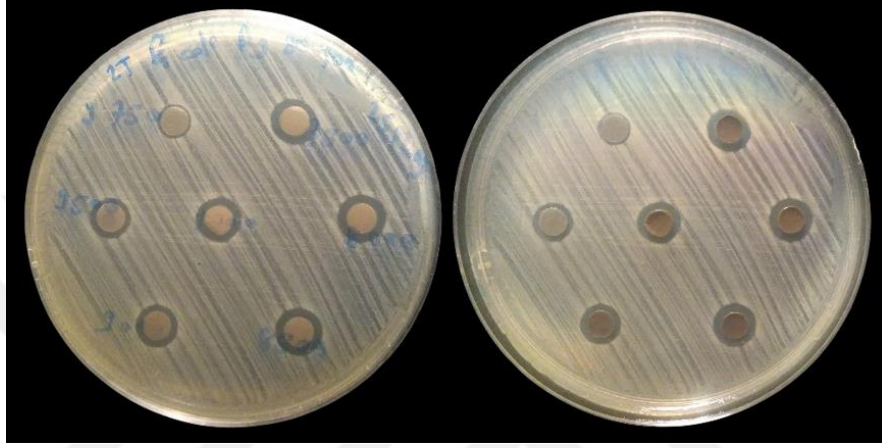
Numune Kodu	Ag48-78 PVC99,99	Ag48-78 PVC99,95	Ag48-78 PVC99,90	Ag48-78 PVC99,50	Ag48-78 PVC99,00	Ag48-78 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	7
Numune Kodu	Ag48-78 PVC95,00	Ag48-78 PVC90,00	Ag48-78 PVC85,00	Ag48-78 PVC80,00	Ag48-78 PVC75,00	Ag48-78 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	9	8	8



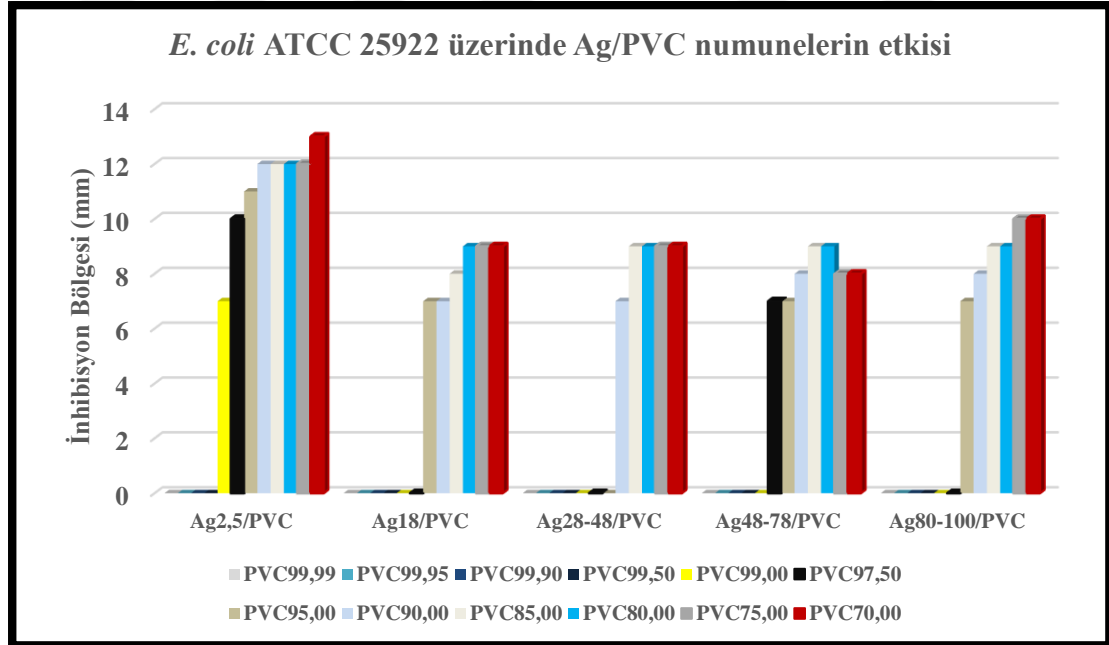
Şekil 5.20. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi

Tablo 5.16. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi

Numune Kodu	Ag80-100 PVC99,99	Ag80-100 PVC99,95	Ag80-100 PVC99,90	Ag80-100 PVC99,50	Ag80-100 PVC99,00	Ag80-100 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag80-100 PVC95,00	Ag80-100 PVC90,00	Ag80-100 PVC85,00	Ag80-100 PVC80,00	Ag80-100 PVC75,00	Ag80-100 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	9	10	10



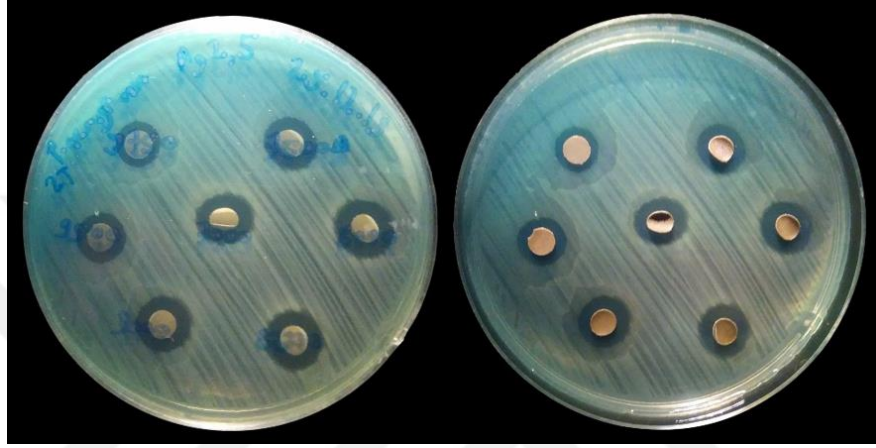
Şekil 5.21. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi



Şekil 5.22. *E. coli* ATCC 25922 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi

Tablo 5.17. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag2,5/PVC numunelerin etkisi

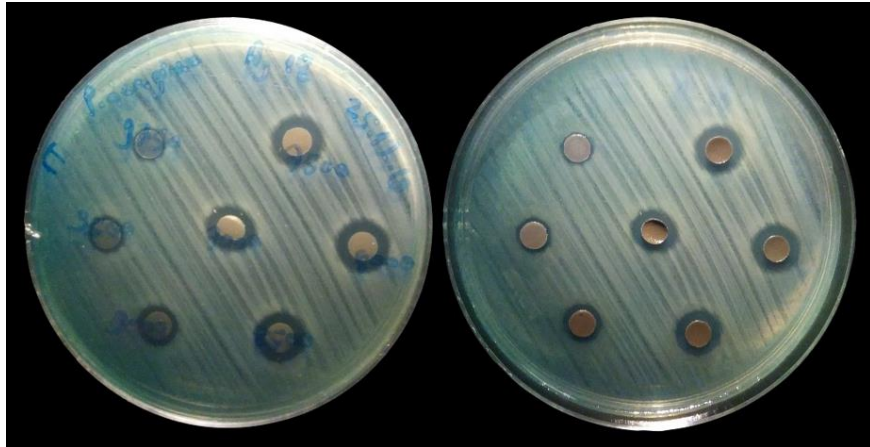
Numune Kodu	Ag2,5 PVC99,99	Ag2,5 PVC99,95	Ag2,5 PVC99,90	Ag2,5 PVC99,50	Ag2,5 PVC99,00	Ag2,5 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	10
Numune Kodu	Ag2,5 PVC95,00	Ag2,5 PVC90,00	Ag2,5 PVC85,00	Ag2,5 PVC80,00	Ag2,5 PVC75,00	Ag2,5 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	10	11	12	12	12	13



Şekil 5.23. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag2,5/PVC etkisi

Tablo 5.18. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag18/PVC numunelerin etkisi

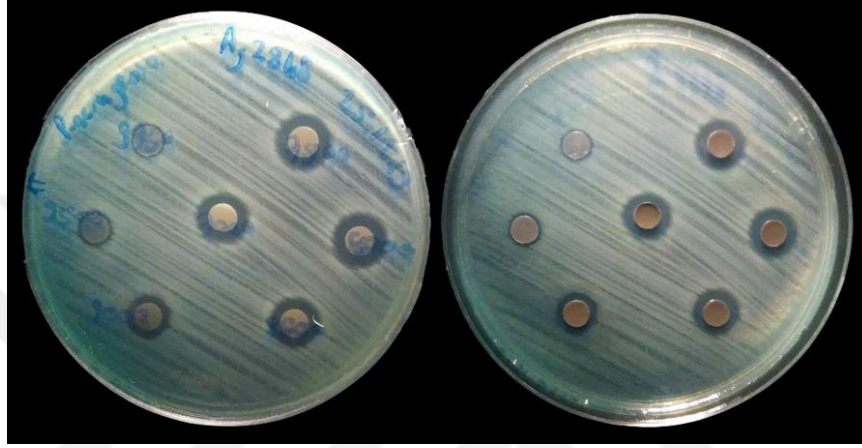
Numune Kodu	Ag18 PVC99,99	Ag18 PVC99,95	Ag18 PVC99,90	Ag18 PVC99,50	Ag18 PVC99,00	Ag18 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag18 PVC95,00	Ag18 PVC90,00	Ag18 PVC85,00	Ag18 PVC80,00	Ag18 PVC75,00	Ag18 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	7	8	9	9	9



Şekil 5.24. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag18/PVC etkisi

Tablo 5.19. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag28-48/PVC numunelerin etkisi

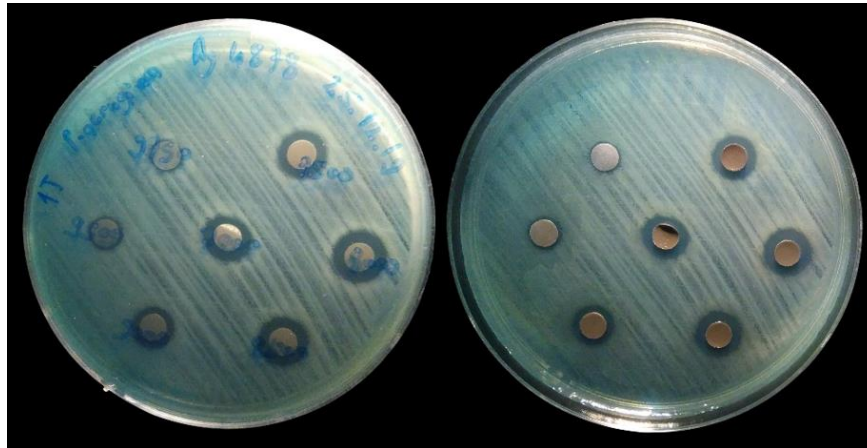
Numune Kodu	Ag28-48 PVC99,99	Ag28-48 PVC99,95	Ag28-48 PVC99,90	Ag28-48 PVC99,50	Ag28-48 PVC99,00	Ag28-48 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag28-48 PVC95,00	Ag28-48 PVC90,00	Ag28-48 PVC85,00	Ag28-48 PVC80,00	Ag28-48 PVC75,00	Ag28-48 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	8	9	9	10	10



Şekil 5.25. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag28-48/PVC etkisi

Tablo 5.20. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag48-78/PVC numunelerin etkisi

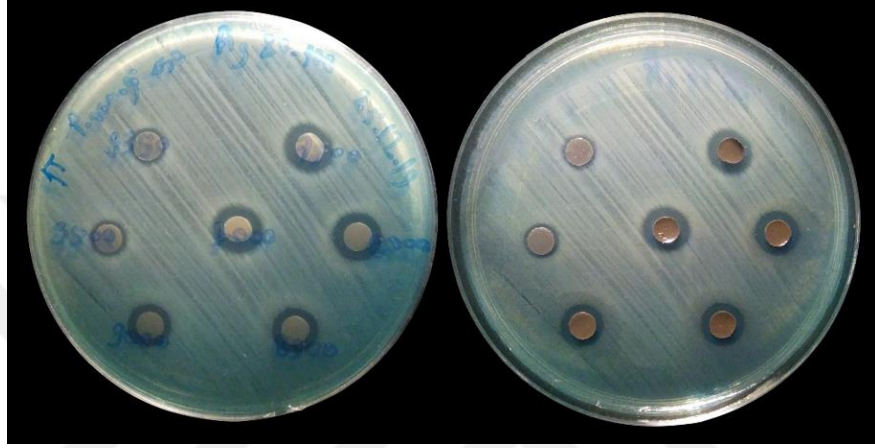
Numune Kodu	Ag48-78 PVC99,99	Ag48-78 PVC99,95	Ag48-78 PVC99,90	Ag48-78 PVC99,50	Ag48-78 PVC99,00	Ag48-78 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag48-78 PVC95,00	Ag48-78 PVC90,00	Ag48-78 PVC85,00	Ag48-78 PVC80,00	Ag48-78 PVC75,00	Ag48-78 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	7	8	9	9	9	10



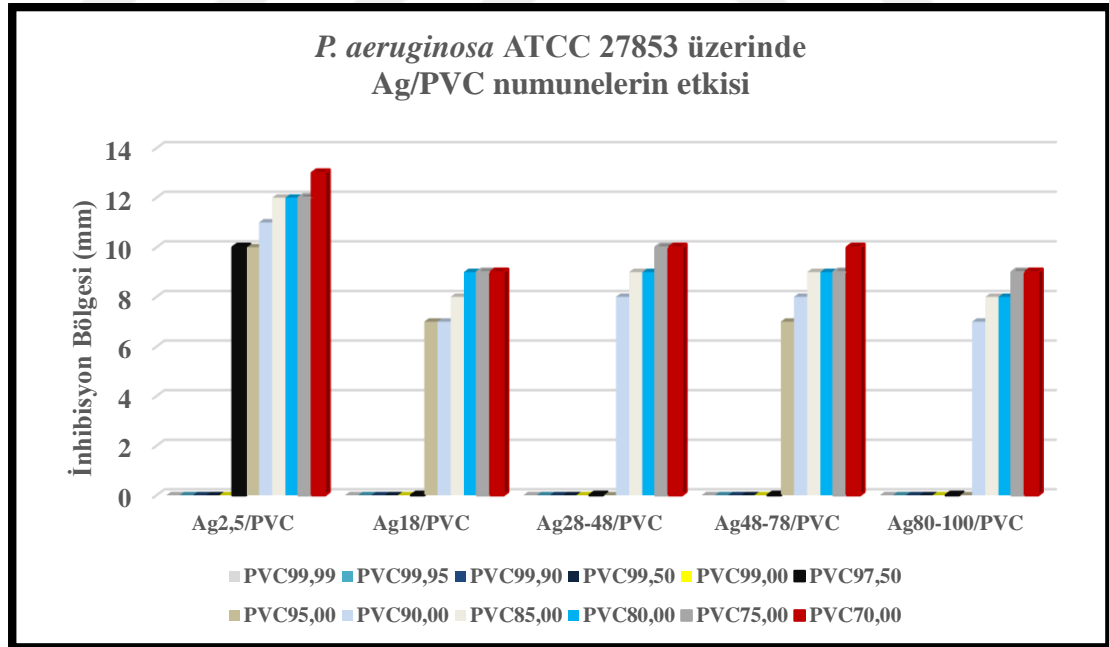
Şekil 5.26. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag48-78/PVC etkisi

Tablo 5.21. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag80-100/PVC numunelerin etkisi

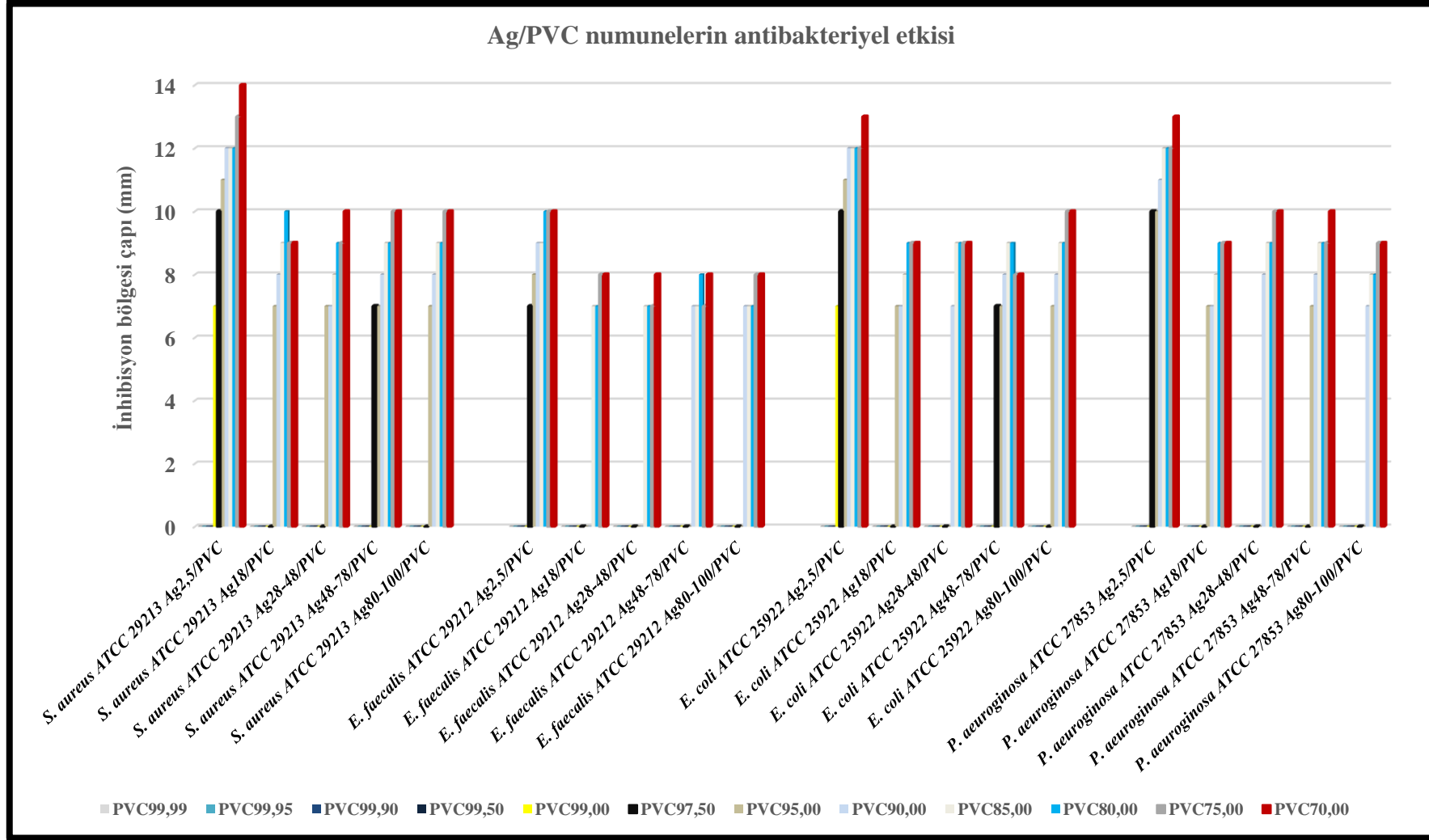
Numune Kodu	Ag80-100 PVC99,99	Ag80-100 PVC99,95	Ag80-100 PVC99,90	Ag80-100 PVC99,50	Ag80-100 PVC99,00	Ag80-100 PVC97,50
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	-	-	-	-	-
Numune Kodu	Ag80-100 PVC95,00	Ag80-100 PVC90,00	Ag80-100 PVC85,00	Ag80-100 PVC80,00	Ag80-100 PVC75,00	Ag80-100 PVC70,00
İnhibisyon Bölgesi Çapı	-	7	8	8	9	9



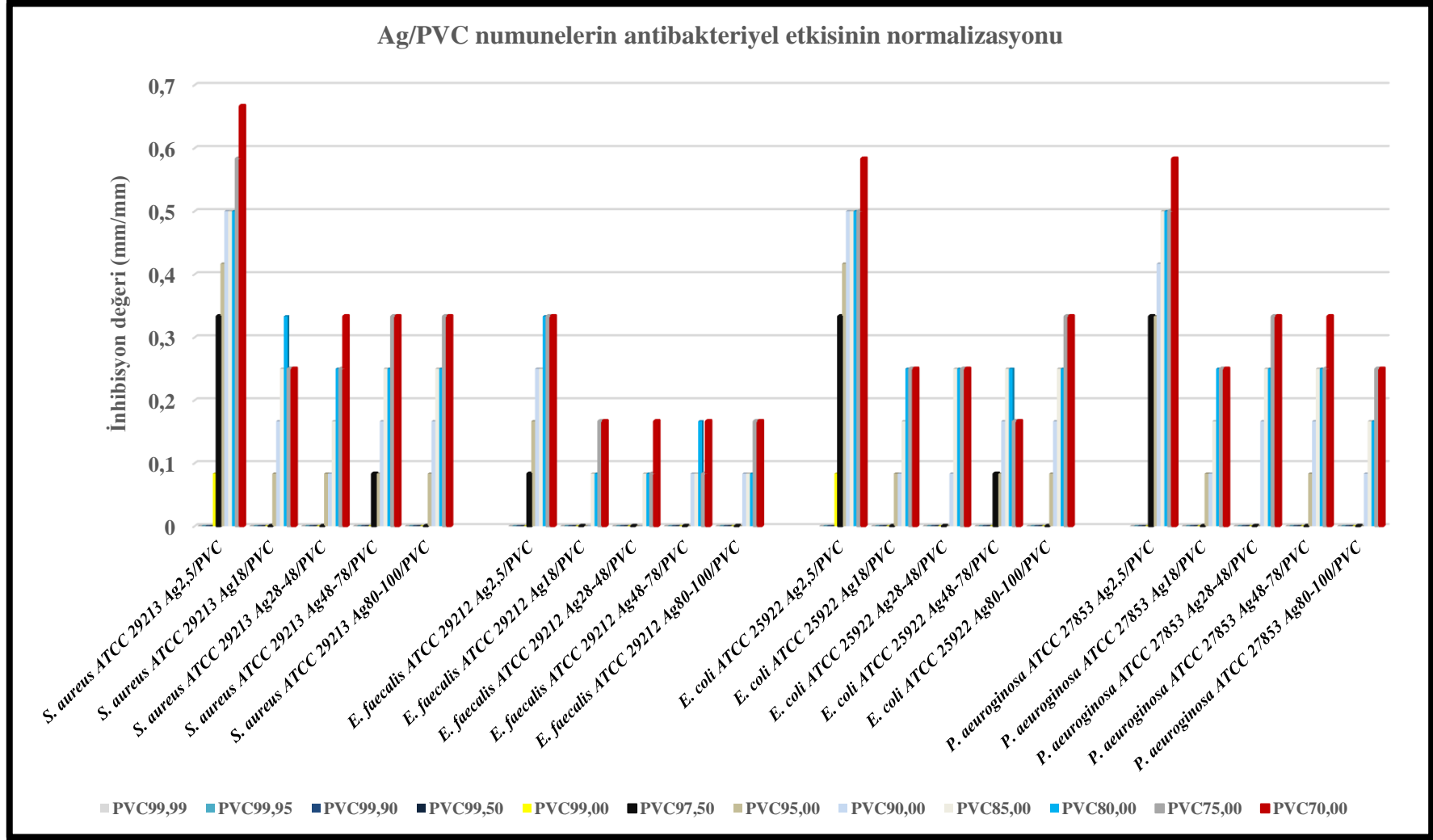
Şekil 5.27. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag80-100/PVC etkisi



Şekil 5.28. *P. aeruginosa* ATCC 27853 üzerinde Ag/PVC numunelerin etkisi

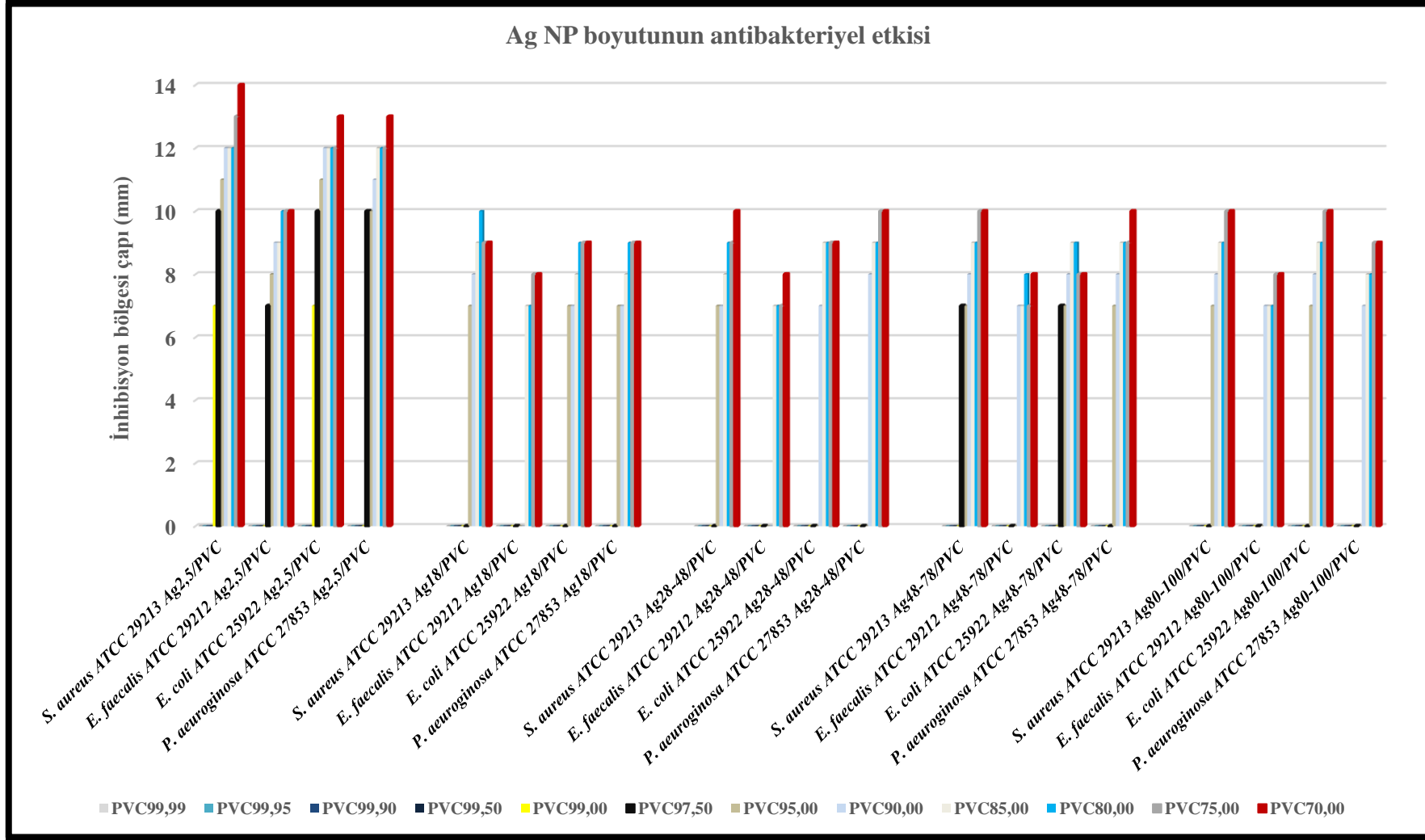


Şekil 5.29. Ag/PVC numunelerin antibakteriyel etkisi

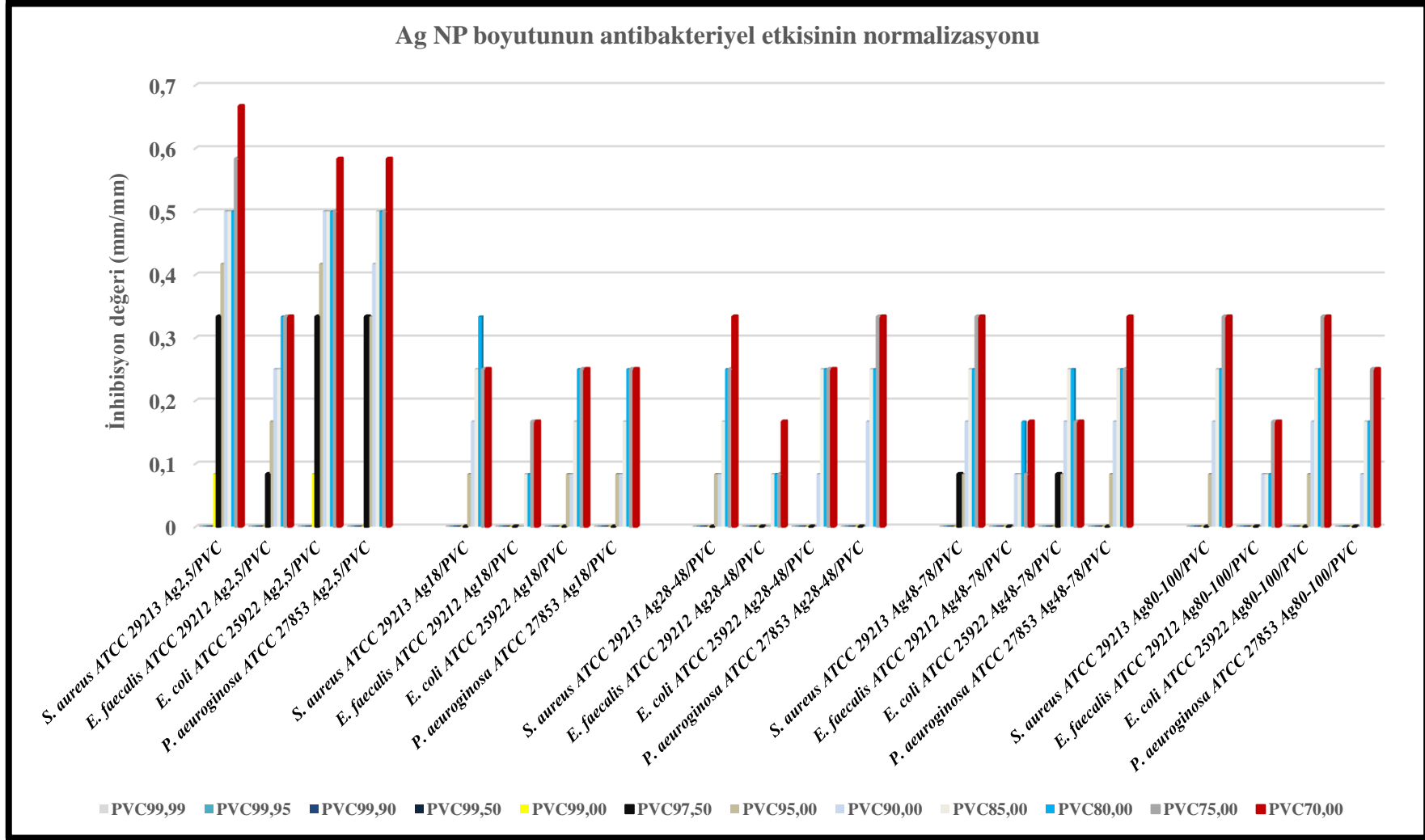


Şekil 5.30. Ag/PVC numunelerin antibakteriyel etkisinin normalizasyonu





Şekil 5.31. Ag NP boyutunun antibakteriyel etkisi



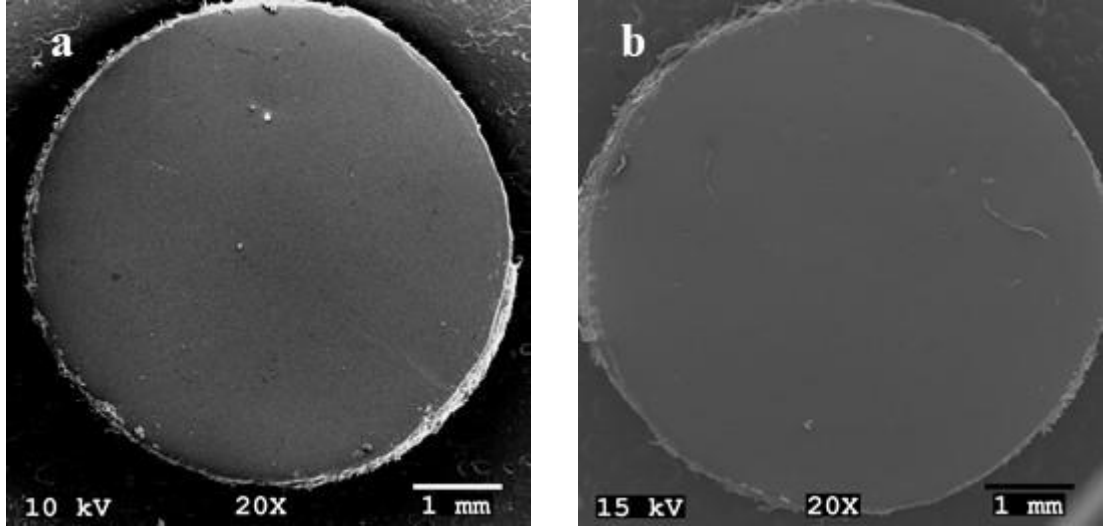
Şekil 5.32. Ag NP boyutunun antibakteriyel etkisinin normalizasyonu

## 5.2. TEM ve EDX İncelemeleri

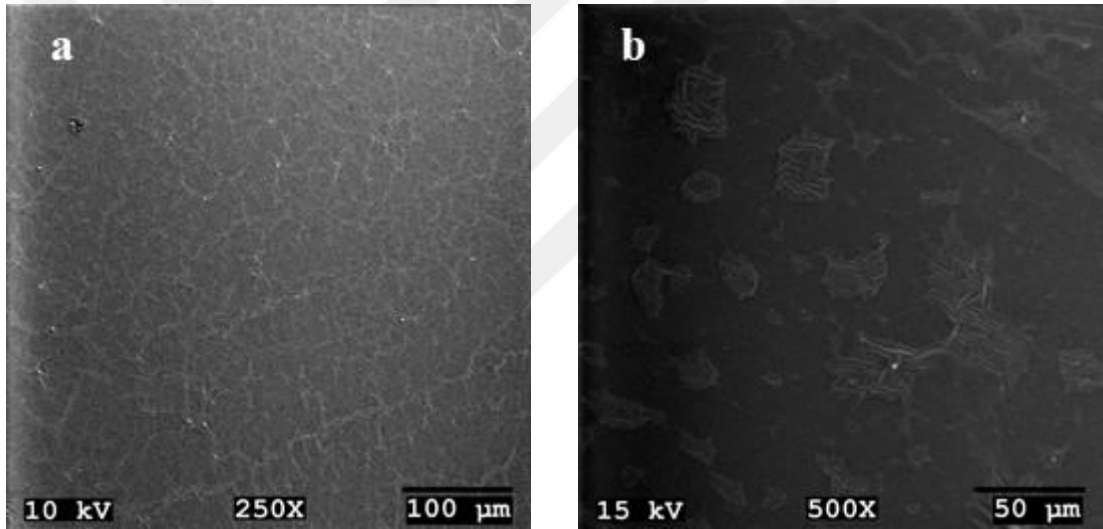
Çözelti karıştırma yöntemi ile hazırlanan PVC ve Ag NP içerikli polimer matrisli partikül takviyeli nanokompozit numunelerinin morfolojisinin incelemesi için geniş bilgi edinmeye olanak sağlayan TEM ve kimyasal kompozisyonlarının teyit edilmesi için cihaz ile entegre enerji dağılım EDX tercih edilmiştir.

Çalışma sırasında etkili birçok faktör, ulaşabilecek büyütme oranını sınırlamaktadır. Tez çalışması kapsamında daha kolay çalışılabilmesi ve görüntü kalitesinin arttırılabilmesi amacıyla BAL-TECH Sputter cihazı ile iletkenliği yüksek Cu ile yüzey kaplama işlemleri yapılmıştır. Tez çalışması kapsamında hazırlanan numunelerin görüntülemelerinin alındığı JEOL 6060 tipi TEM cihazının ve numunelerin özellikleri dikkate alınarak morfoloji tespiti için büyütme oranları 250X, 500X, 1000X olarak belirlenmiştir. Ek olarak 6 mm çapında hazırlanan numunelerin makro görüntüsü için sadece Referans PVC numunelerde 20X görüntüler de verilmiştir (Şekil 5.33.). Genel yüzey morfolojisi için 250X görüntüler verilirken yüzeyde görüntülen dikkat çekici ayrıntıların detaylandırması için 500X ve/veya 1000X görüntüler kullanılmıştır. Buradaki tercih sebebi elde edilen görüntünün kalitesi ve verilmek istenilen detayı temsil edebilmesi olmuştur. Şekil 5.33.-5.38.'de Referans PVC görüntüleri ve EDX analizleri verilmiştir; sonrasındaki görüntülerin sıralamasında ise öncelikle Ag NP boyut sıralaması (en küçükten en büyüğe) sonrasında Ag NP katkı miktarları (en düşükten en yükseğe) dikkate alınmıştır.

Numunelerin kimyasal bileşiminin tespiti için IXRF EDX analiz sistemi kullanılmıştır. Analiz için kullanılan yöntemin temeli, numunenin elektron ile bombardımanı sonucu yaydığı X ışınlarının karakteristik olması prensibine dayanır. EDX analizi sonucunda elde edilen grafiklerde karakteristik X-ışını enerjisinin ait olduğu elementten elde edilen piklerin şiddeti ve altında kalan alan kullanılarak, o elementin yüzdesel kütle oranları karşılaştırılabilir. Deneysel çalışmalar kapsamında Referans PVC numunesi ile 5 farklı NP boyutu için %30 Ag NP katkılı numuneler üzerinde EDX analizleri gerçekleştirilmiştir. Buradaki temel amaç katkılamanın istenilen düzeyde gerçekleşip gerçekleşmediğinin ve beklenenin dışında elementel safsızlıkların mevcut olup olmadığının belirlenmesiydi. Ag NP katkılı numunelerin TEM görüntüleri ve EDX grafikleri ile ilgili yorumlara 6. Bölüm'de yer verilmiştir.

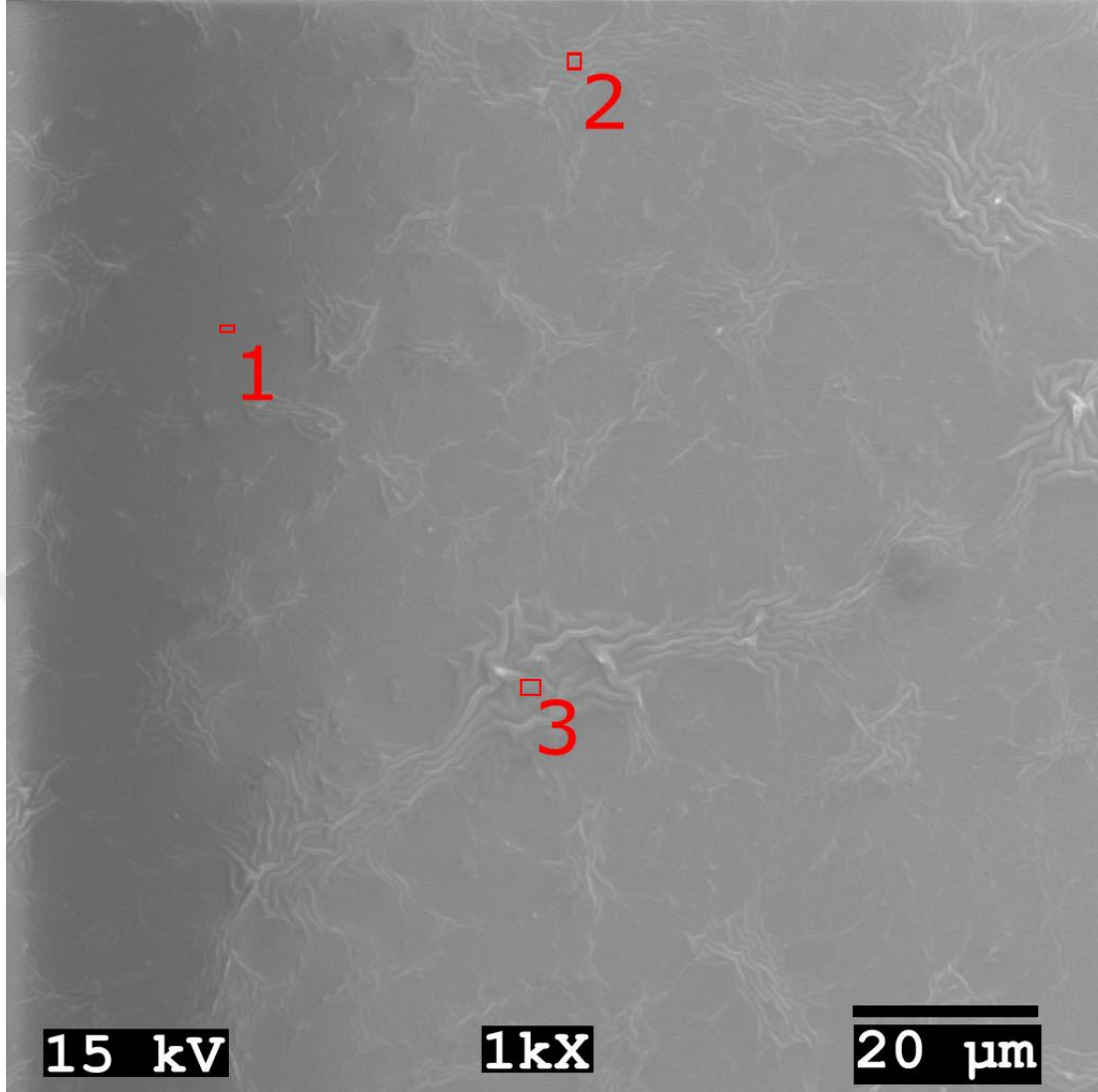


Şekil 5.33. Referans PVC TEM görüntüleri a.) 20X 10 kV, b.) 20X 15 kV



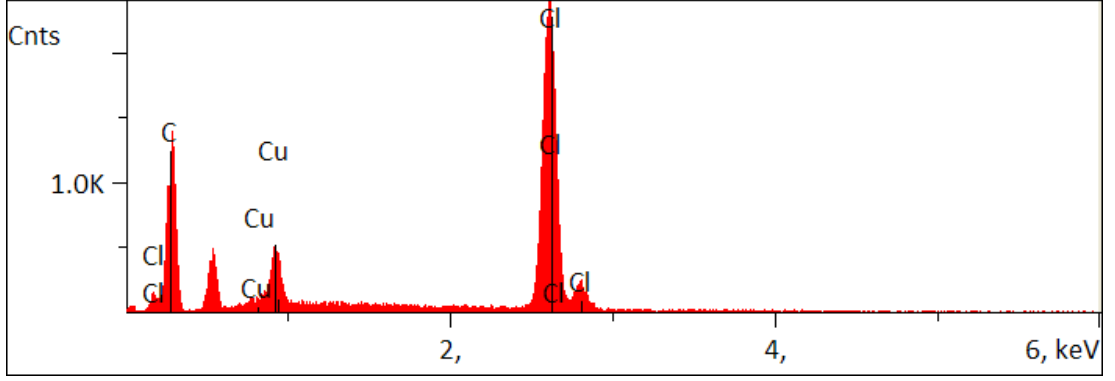
Şekil 5.34. Referans PVC TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV

Referans PVC 20X TEM görüntüleri Şekil 5.33.'de verilmiştir. Tekrarlı çalışıldığı için görüntüler 2 farklı numuneye aittir. Numune yüzeylerinin genel görünümünün homojen olduğu ve dairesel kesimlerinin istenilene uygun olduğu gözlemlenmektedir. Şekil 5.34.'te yer alan 250X görüntüde ağsı yapıya benzeyen ve tekrarlayan bir morfoloji görünmektedir. 500X görüntüde ise ağsı yapıyı oluşturan morfolojik şekiller yer almaktadır. Yapılarda deniz kabuğu yüzeyine benzer kanallı ipliksi yapıların, damlacık şekilleri oluşturdukları ve bunların tekrarlaması ile 250X'te verilen ağsı yapıyı oluşturdukları görünmektedir. Boyuttan bağımsız olarak Ag NP'lerin %1'in altındaki katkılamalarında benzer morfolojiler gözlemlenmektedir. %1 ve üzerindeki katkılamalarda ise morfoloji Ag NP boyutu ve miktara bağlı olarak değişmektedir.

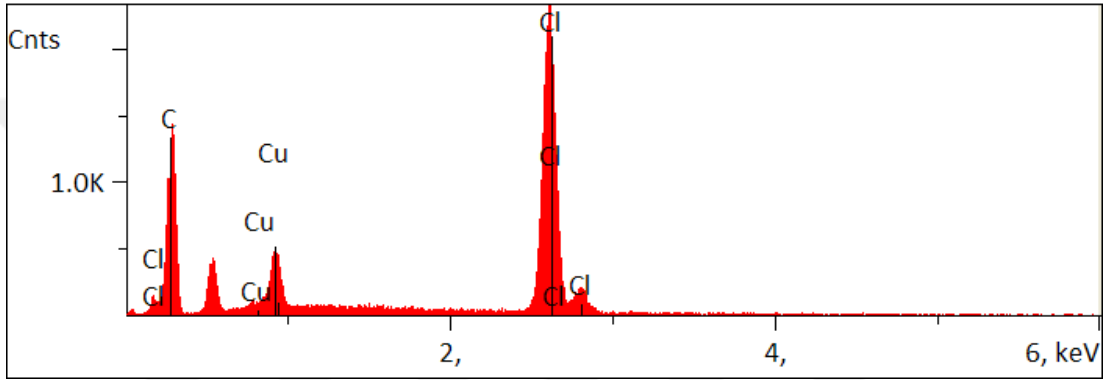


Şekil 5.35. Referans PVC TEM görüntüsü 1000X 15 kV

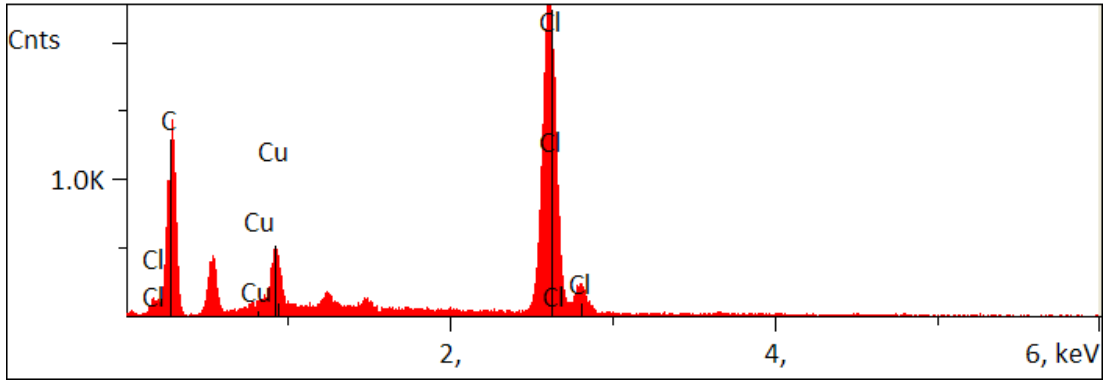
Referans PVC 1000X TEM görüntüleri Şekil 5.35.'te verilmiştir. Deniz kabuğu yüzeyine benzer kanallı ipliksi yapıların detayı görülmektedir. Morfolojinin tamamını temsil etmesi ve kimyasal yapı farklılığının olup olmadığının tespit edilebilmesi için Şekil 5.35. üzerinde işaretlenen farklı yapısal görünüme sahip 3 ayrı noktadan EDX ölçümü alınmıştır. Seçilen 1. Nokta'da düz bir yüzey görünmektedir. Taranan alan içerisinde bahsedilen kanallı ipliksi yapıların en yoğun ve belirgin olduğu bölgeyi temsilen 3. Nokta belirlenmiştir. 2. Nokta ise her iki yapının da gözlemlendiği ancak yoğun olmadığı bir bölgeden seçilmiştir. 3 noktanın EDX analiz grafikleri Şekil 5.36.-5.38.'de verilmiştir. Grafikler incelendiğinde, 3. Noktanın EDX grafiğinde tanımlanamamış oldukça düşük şiddetli 2 pik dışında kimyasal kompozisyon olarak %100'e yakın benzerlik görünmektedir.



Şekil 5.36. Referans PVC 1. nokta EDX analizi

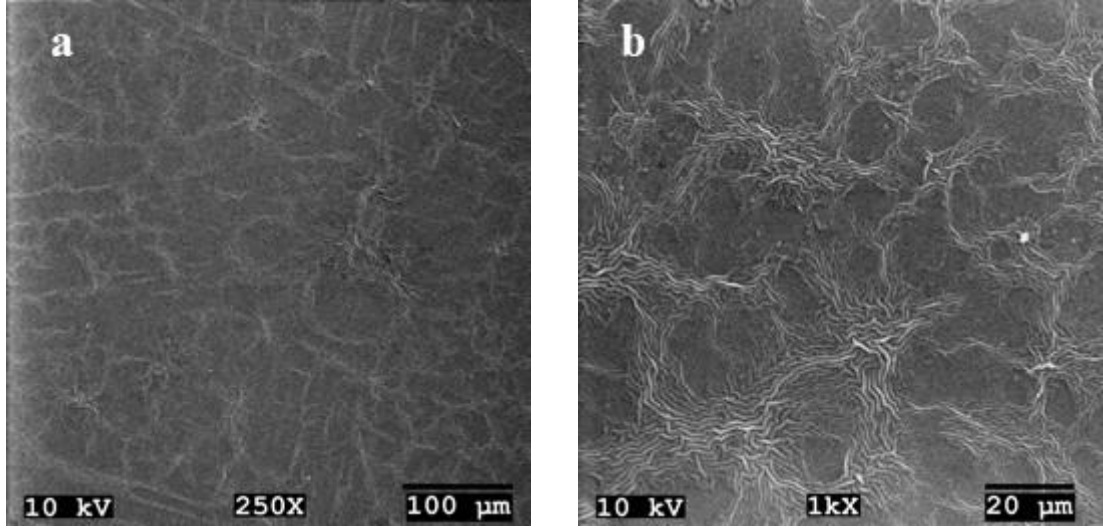


Şekil 5.37. Referans PVC 2. nokta EDX analizi

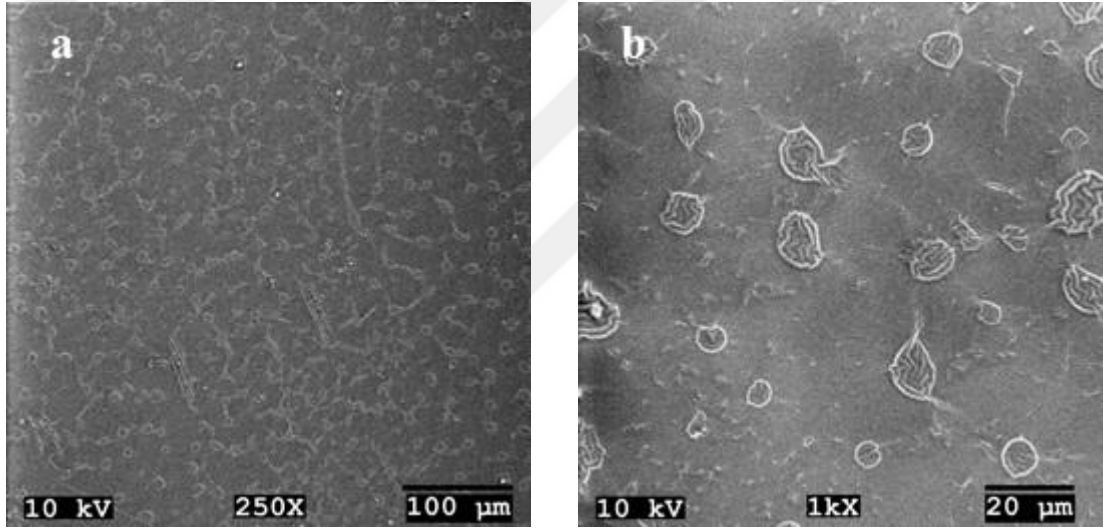


Şekil 5.38. Referans PVC 3. nokta EDX analizi

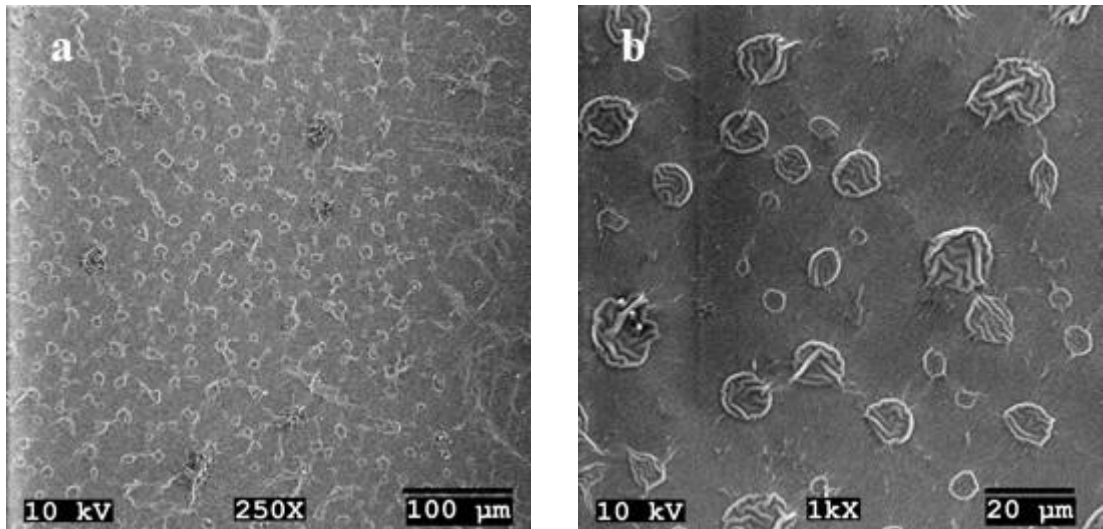
Bu nedenle oluşan morfolojik yapıların kimyasal kompozisyonundan bağımsız olarak oluştuğu sonucuna ulaşılmaktadır. Burada olası etken THF uzaklaştırılması ve katılma sürecinde yüzey topolojisinin farklılaşmasıdır. Referans PVC’de 3 farklı noktadan alınan EDX analizinde de PVC ( $C_2H_3Cl$ )<sub>n</sub> içeriğinde beklenen elementel kompozisyonun dışında kayda değer pike rastlanmamıştır. Grafiklerde numunelere yapılan kaplama işlemi dolayısı ile Cu pikleri de yer almaktadır.



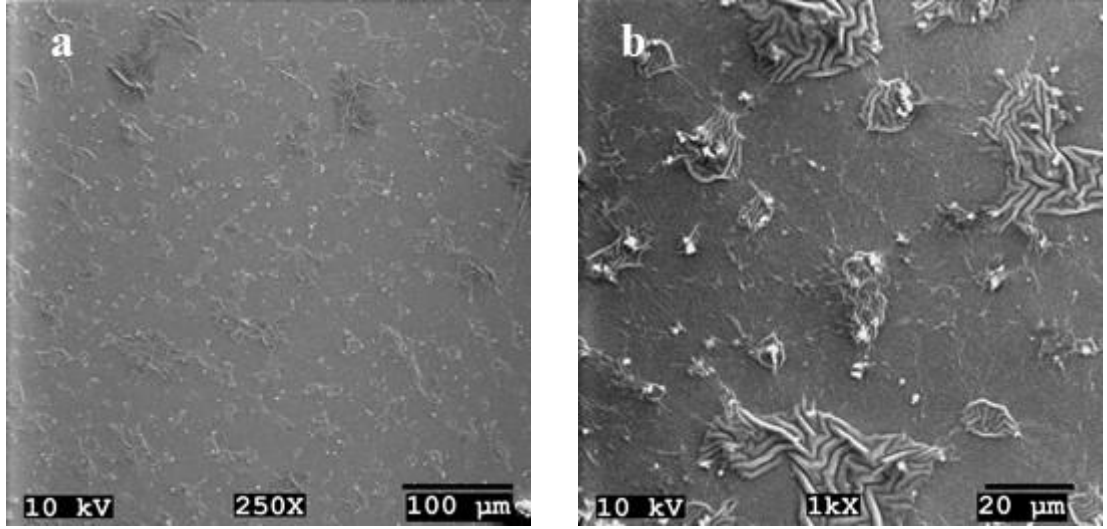
Şekil 5.39. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>99,99</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



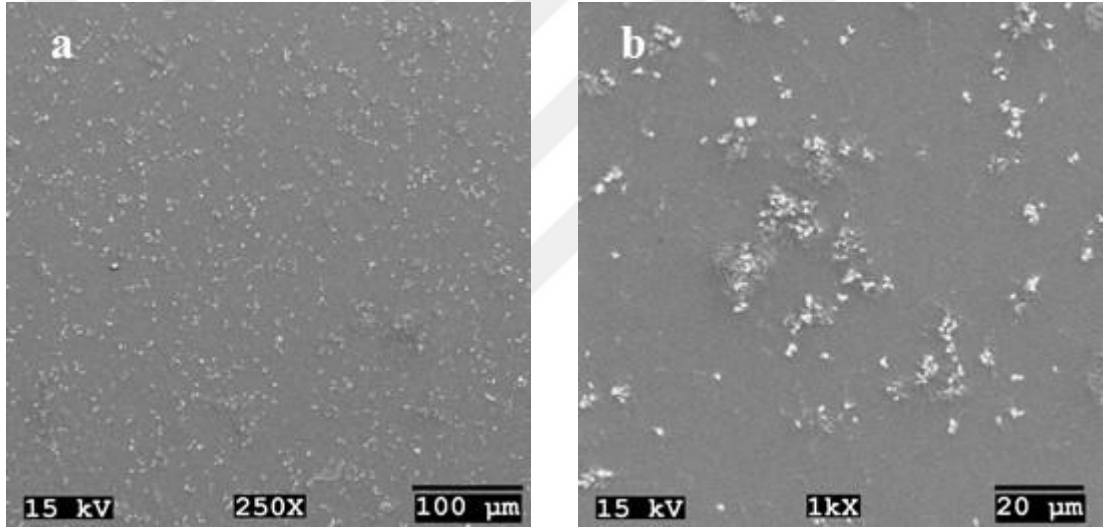
Şekil 5.40. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>99,95</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



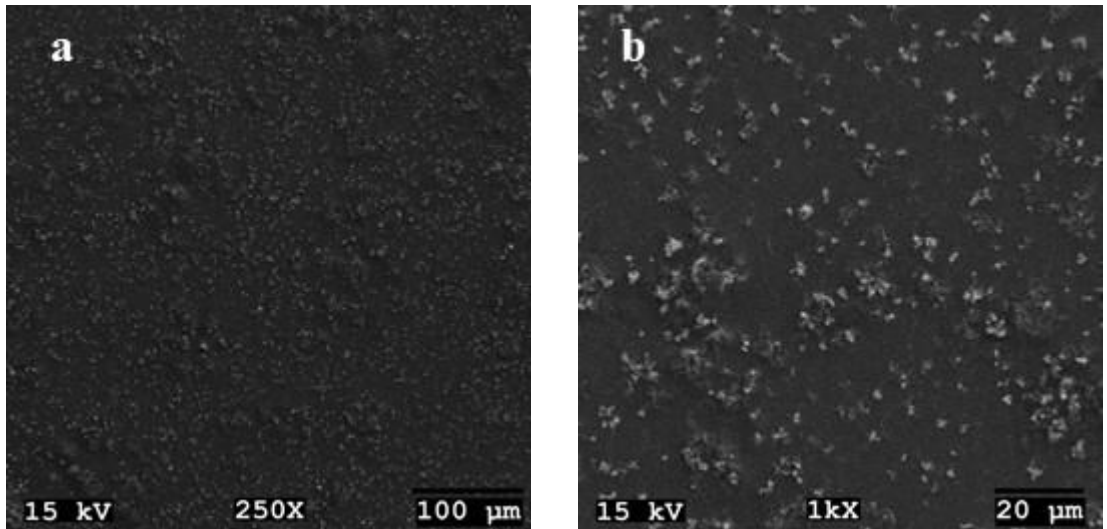
Şekil 5.41. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>99,90</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



Şekil 5.42. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>99,50</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV

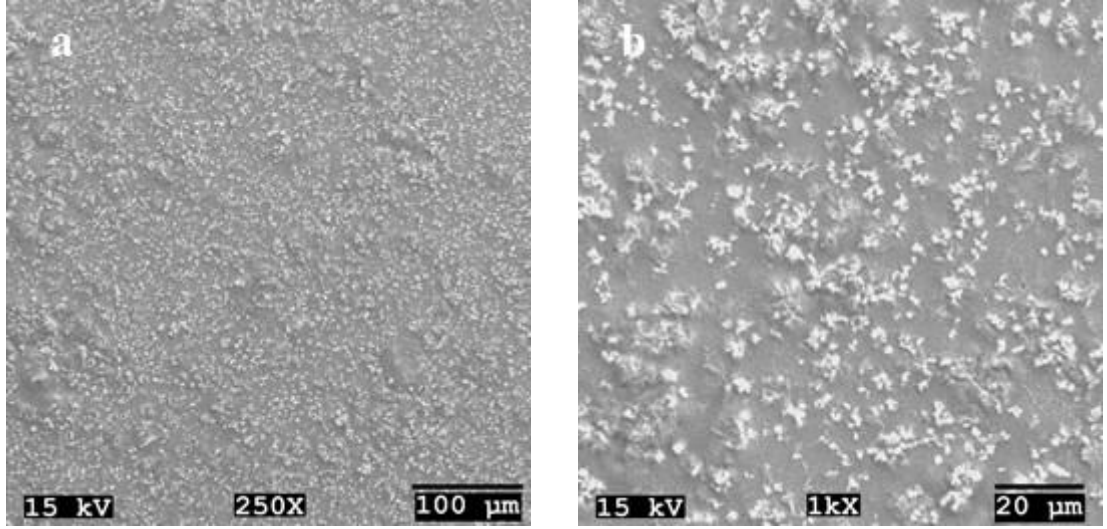


Şekil 5.43. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>99,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV

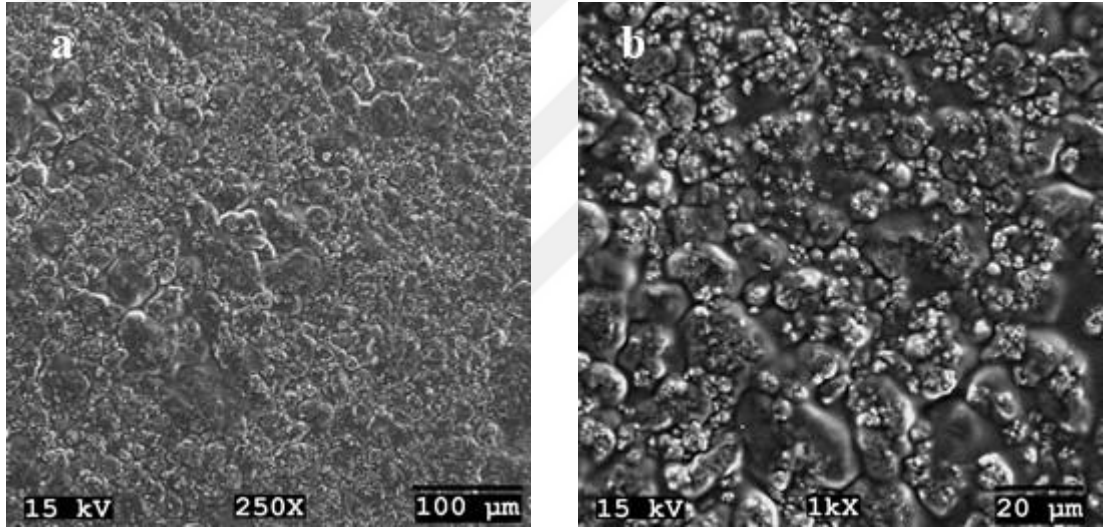


Şekil 5.44. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>97,50</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV

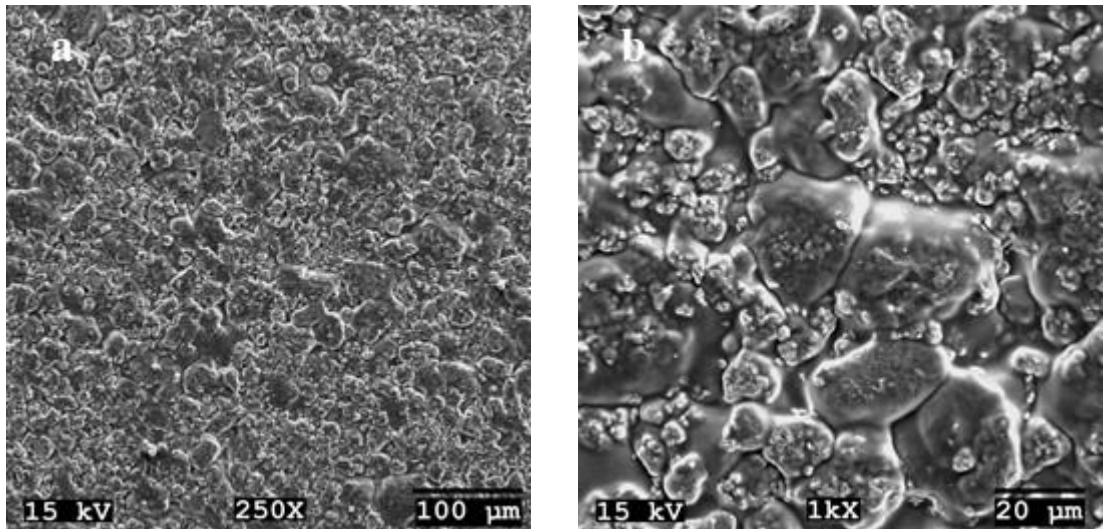




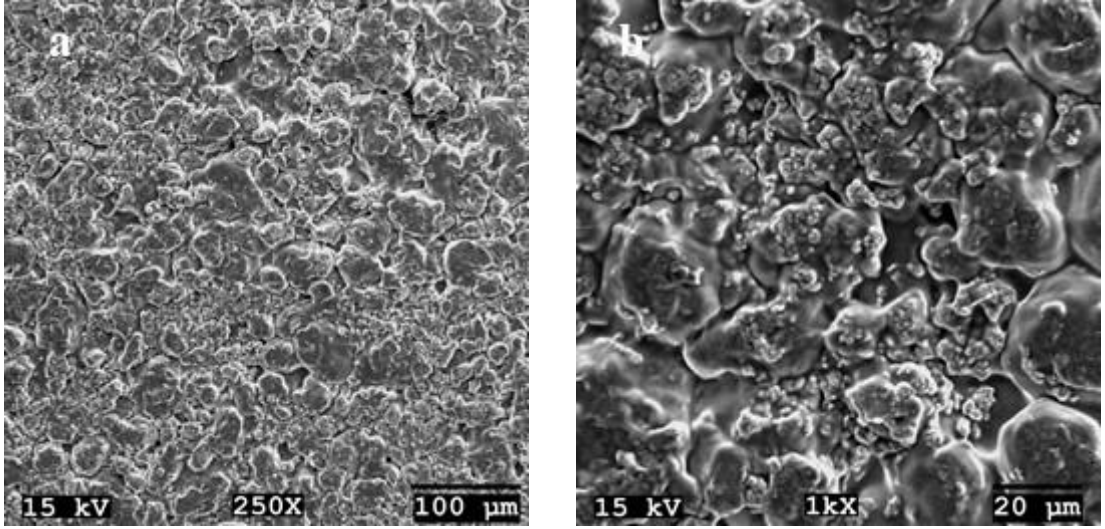
Şekil 5.45. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>95,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV



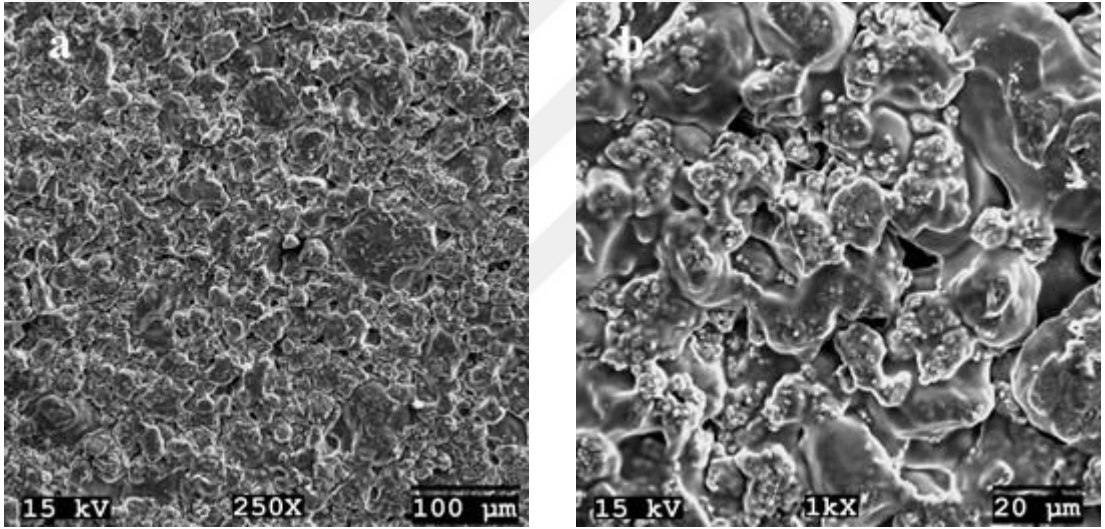
Şekil 5.46. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>90,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV



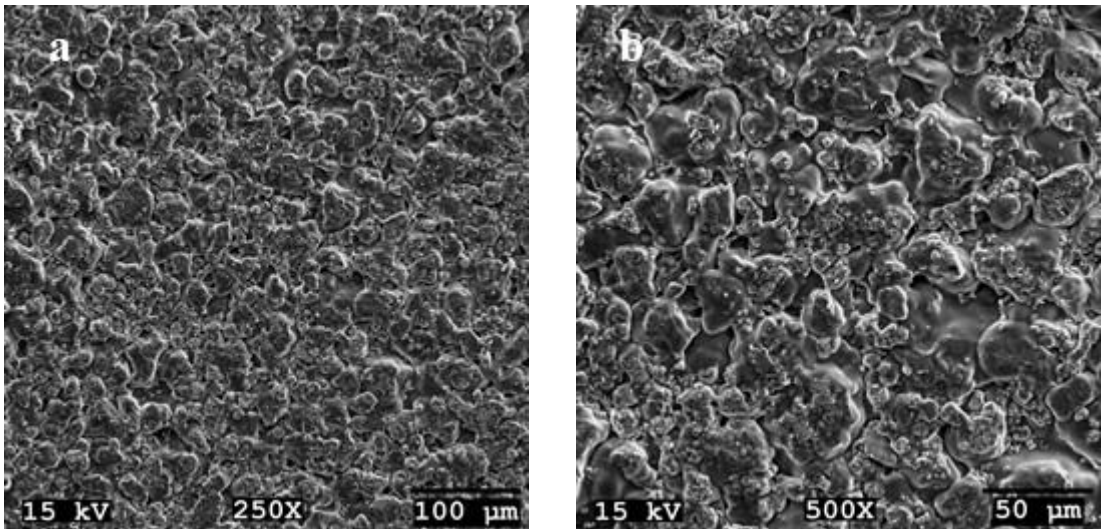
Şekil 5.47. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>85,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV



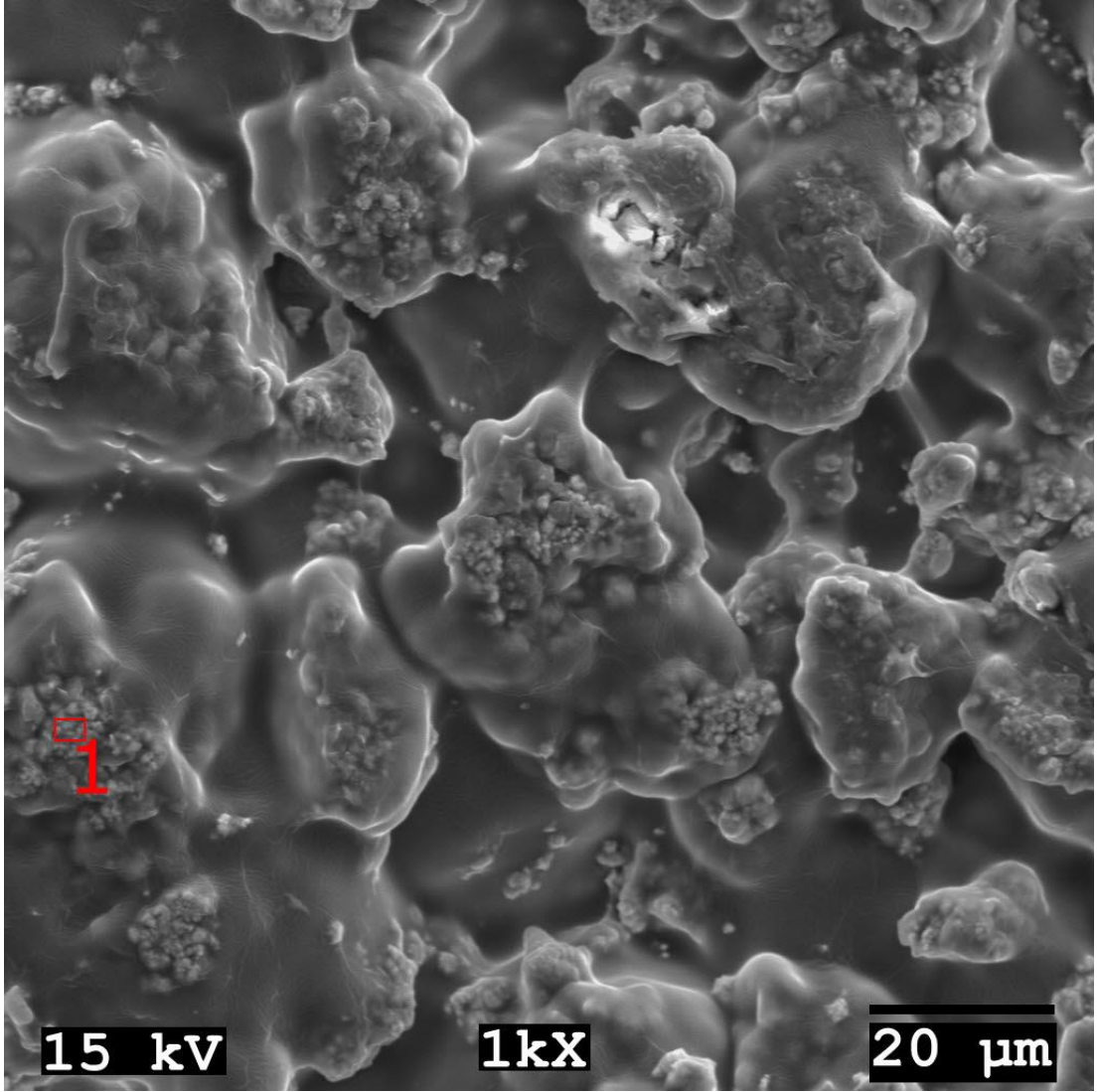
Şekil 5.48. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>80,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV



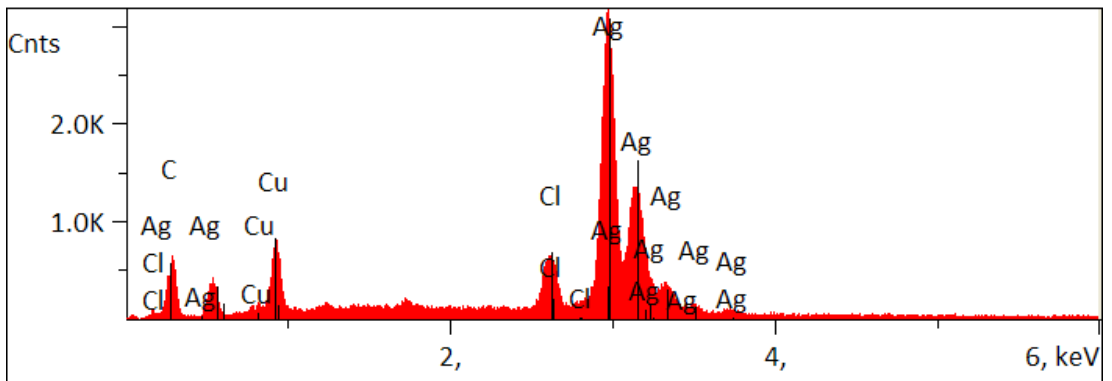
Şekil 5.49. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>75,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 1000X 15 kV



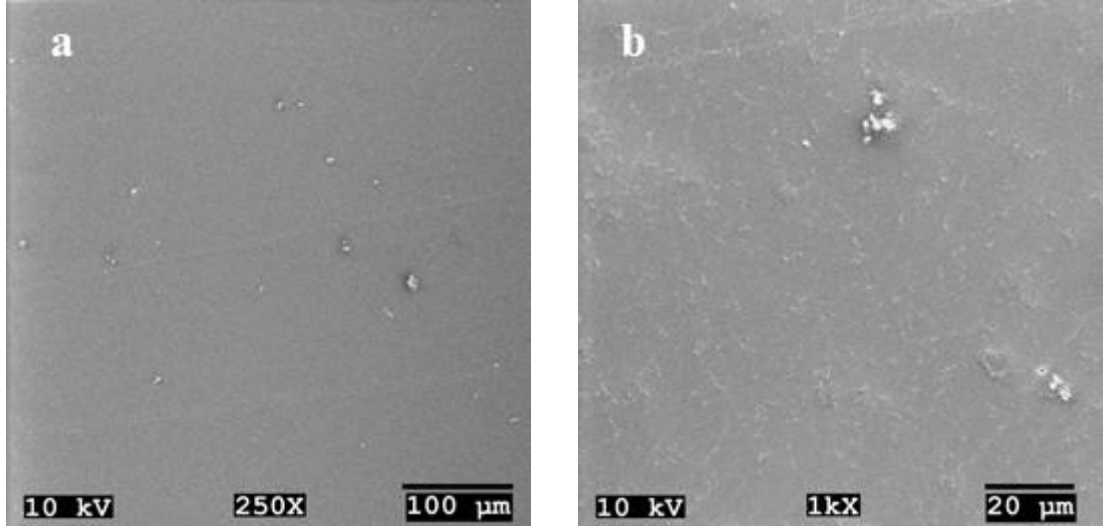
Şekil 5.50. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>70,00</sub> TEM görüntüleri a.) 250X 15 kV, b.) 500X 15 kV



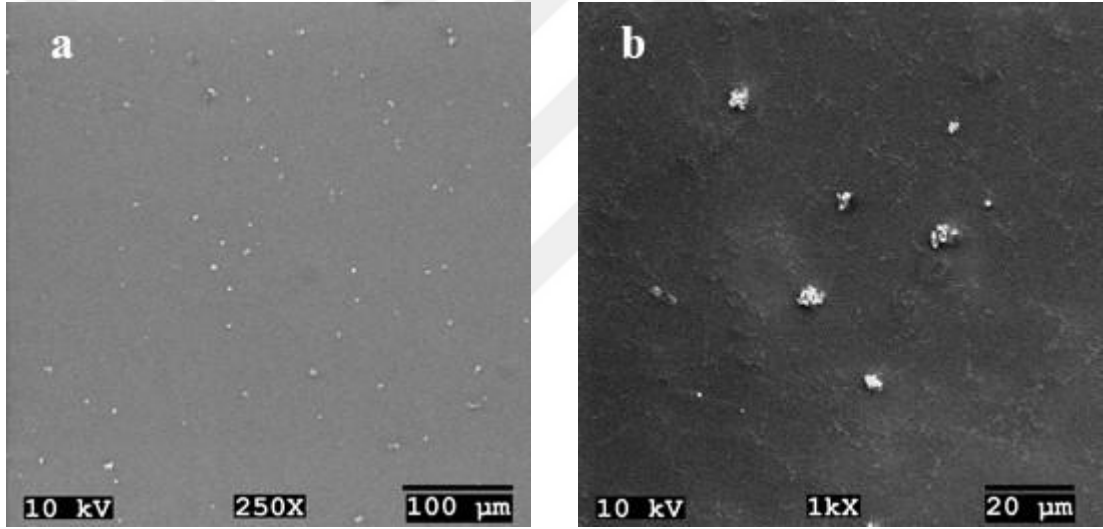
Şekil 5.51. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>70,00</sub> TEM görüntüsü 1000X 15 kV



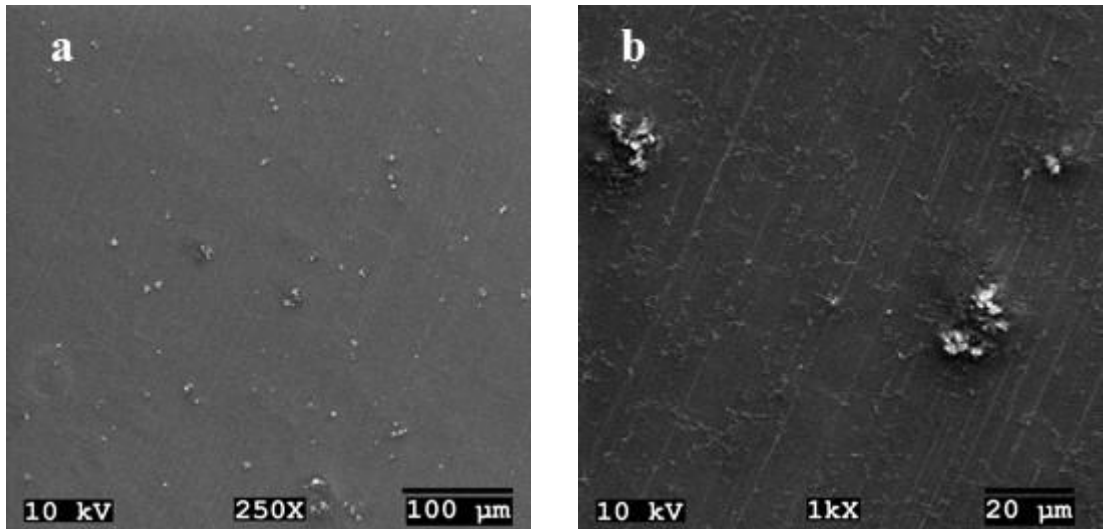
Şekil 5.52. Ag<sub>2,5</sub>/PVC<sub>70,00</sub> EDX analizi



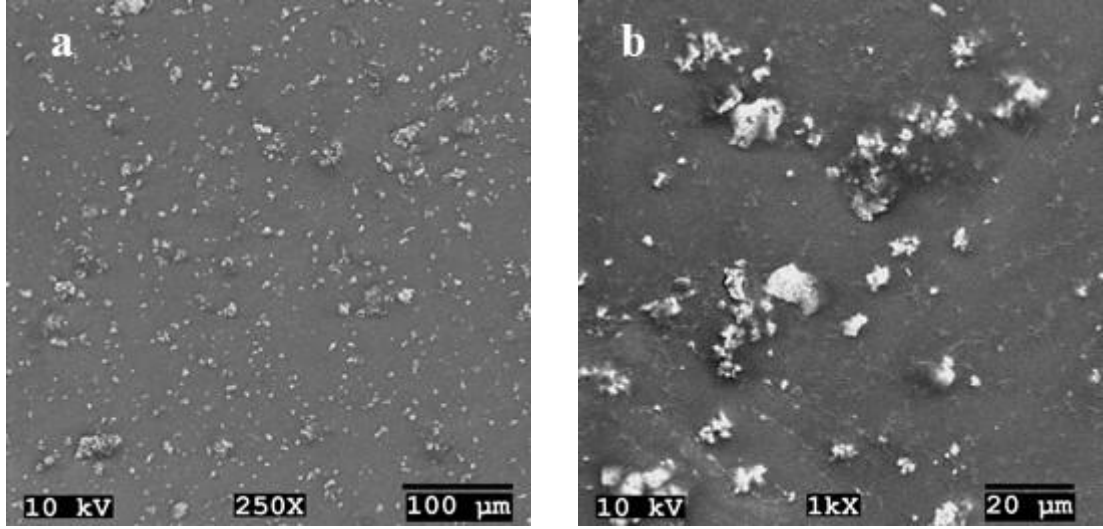
Şekil 5.53. Ag18/PVC99,99 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



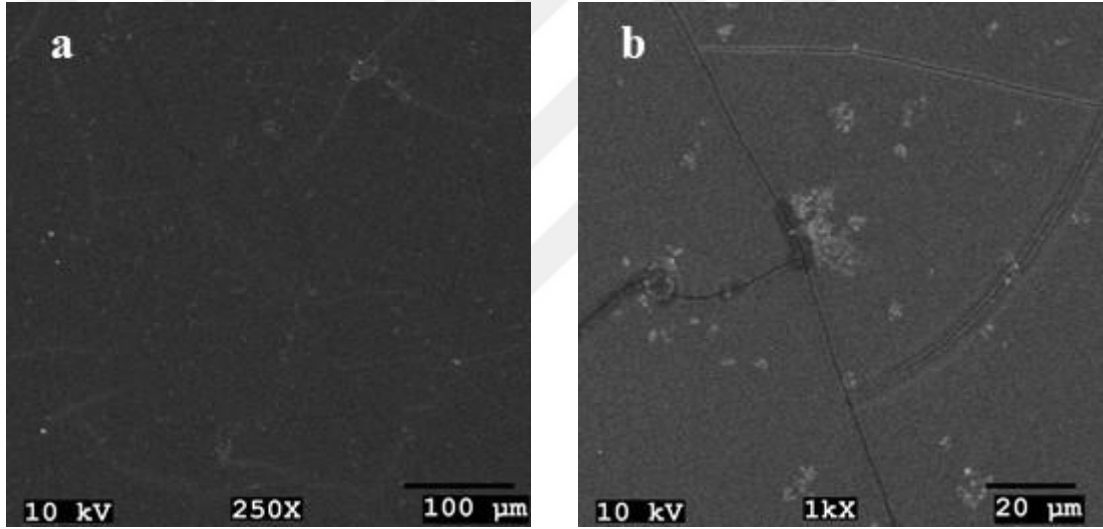
Şekil 5.54. Ag18/PVC99,95 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



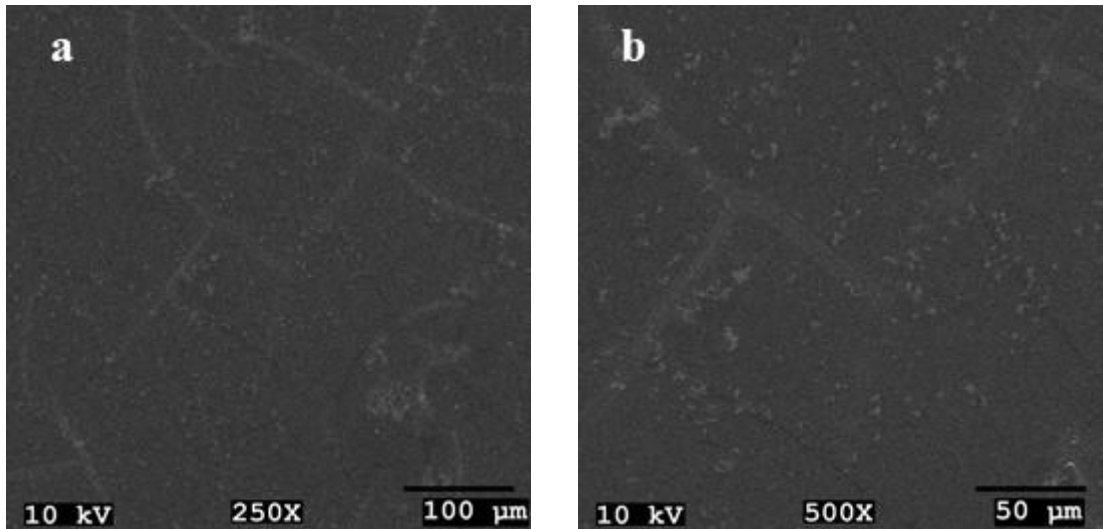
Şekil 5.55. Ag18/PVC99,90 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



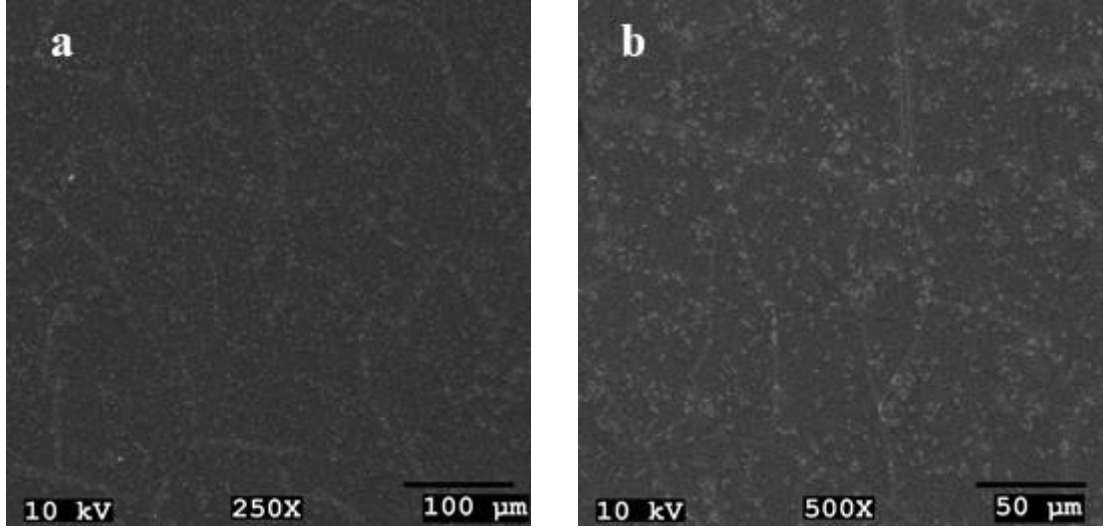
Şekil 5.56. Ag18/PVC99,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



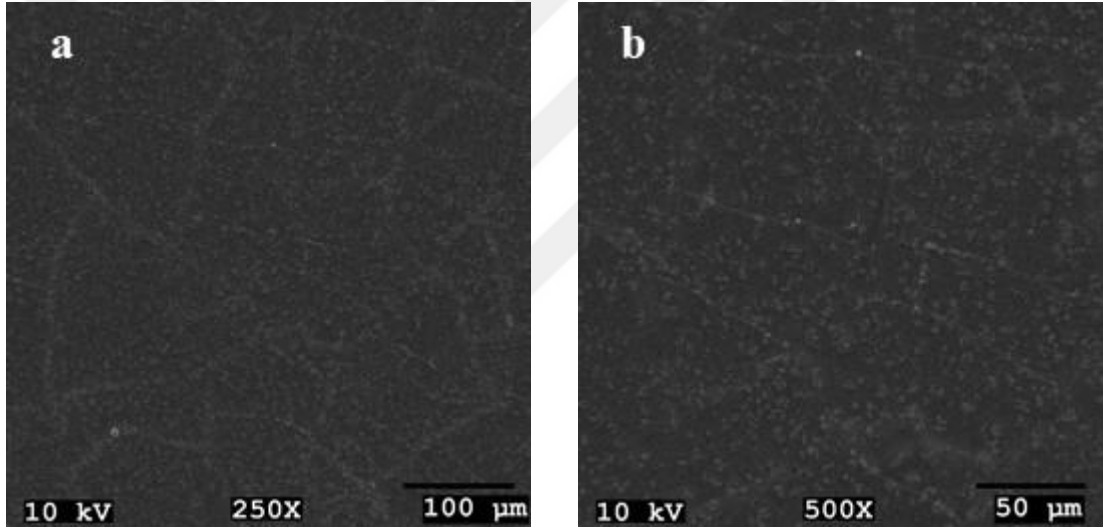
Şekil 5.57. Ag18/PVC99,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



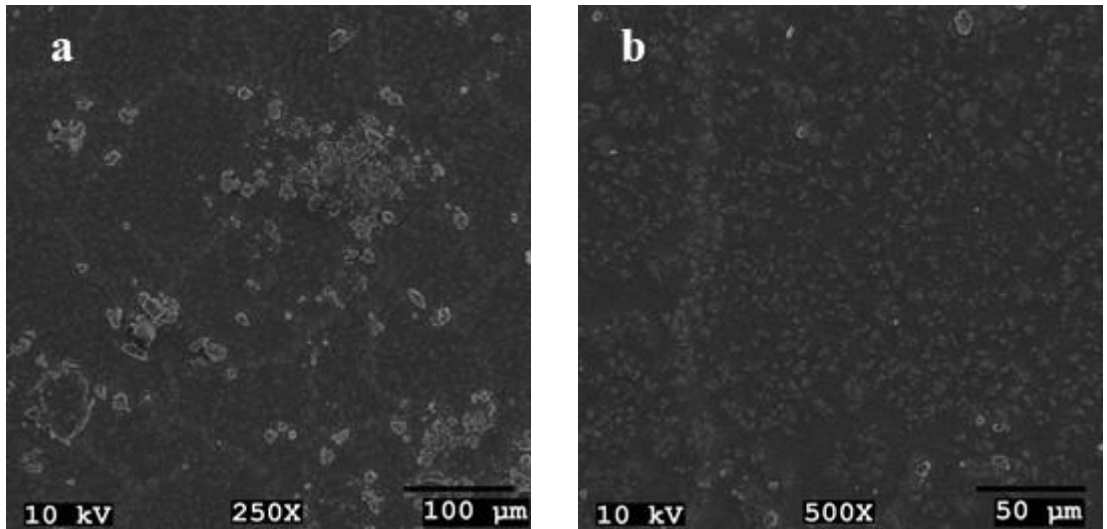
Şekil 5.58. Ag18/PVC97,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



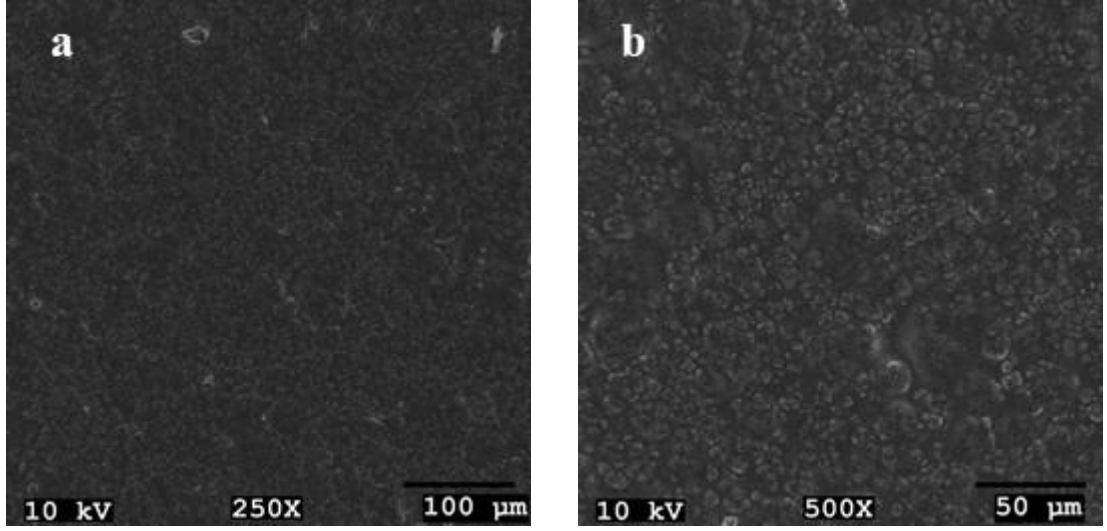
Şekil 5.59. Ag18/PVC95,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



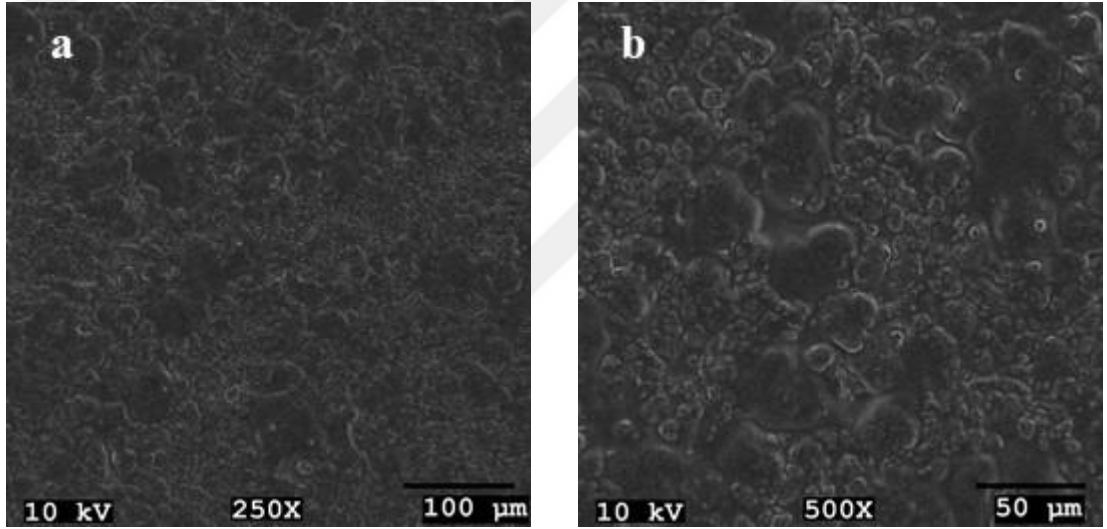
Şekil 5.60. Ag18/PVC90,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



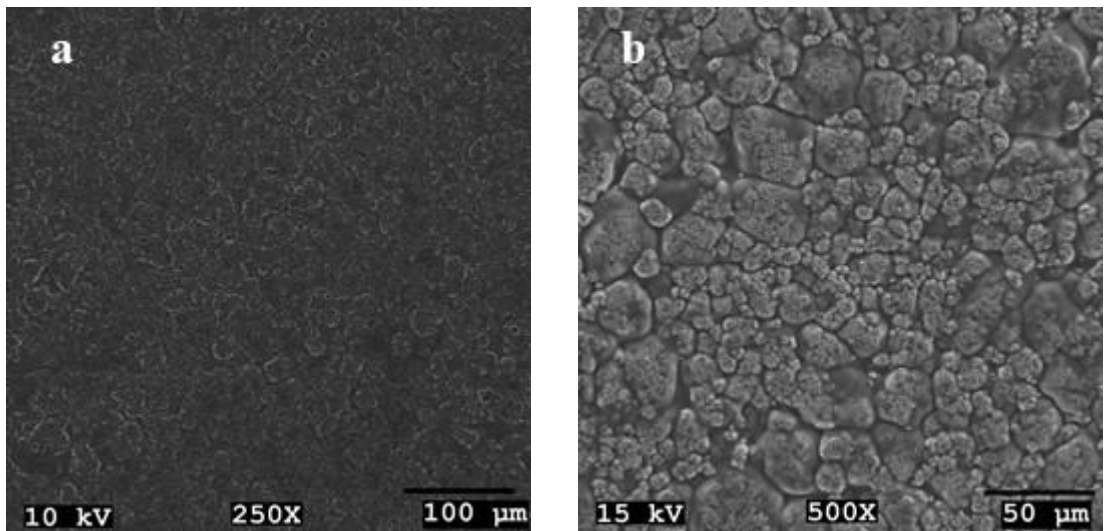
Şekil 5.61. Ag18/PVC85,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



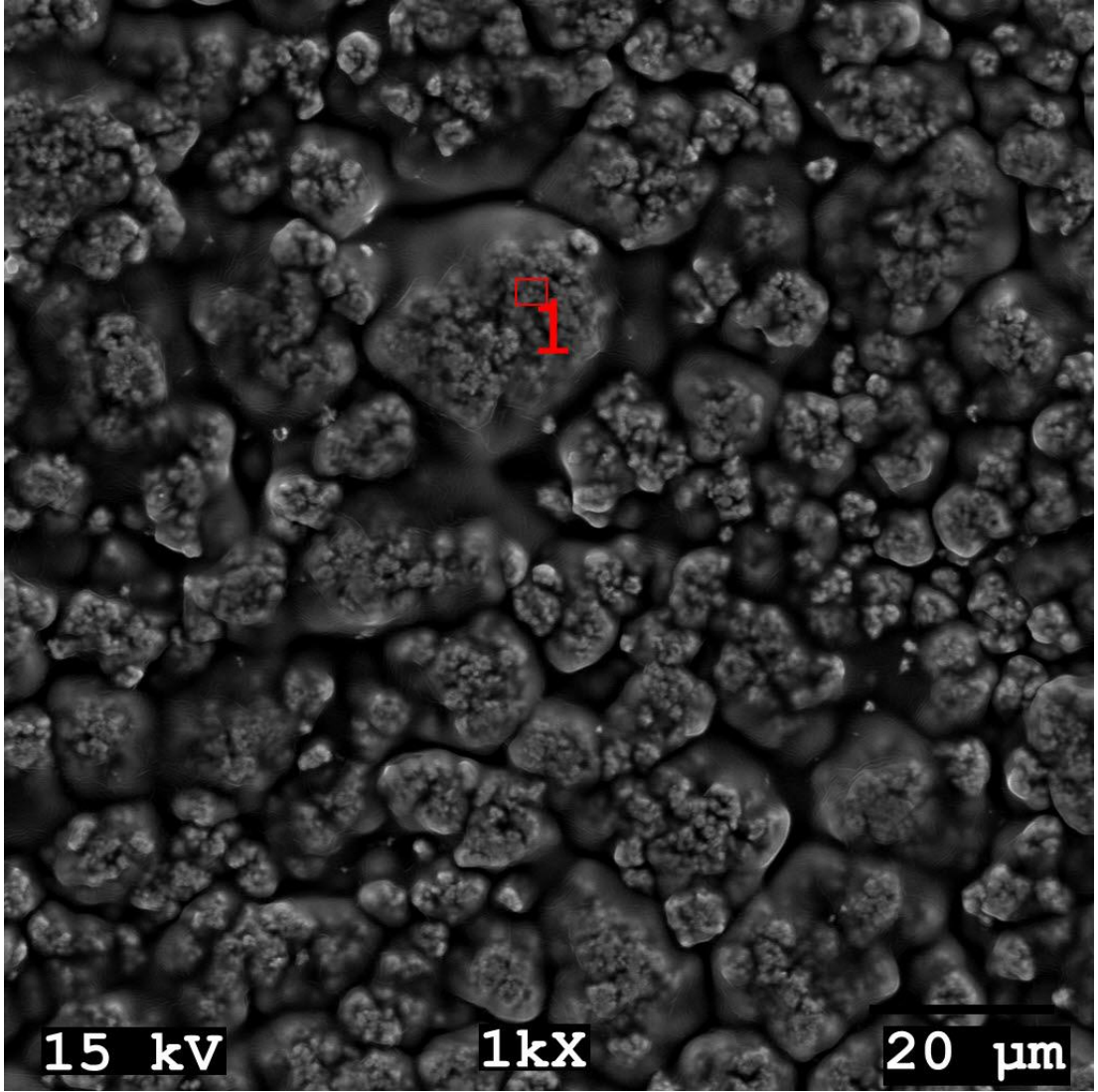
Şekil 5.62. Ag18/PVC80,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



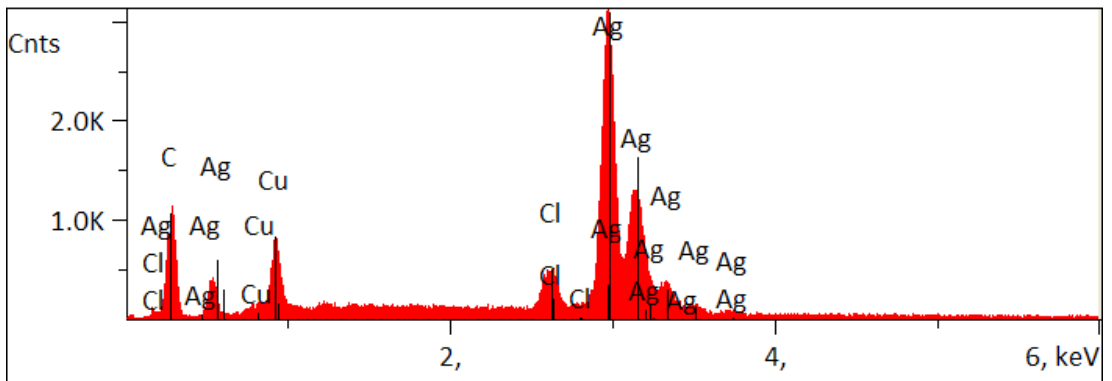
Şekil 5.63. Ag18/PVC75,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



Şekil 5.64. Ag18/PVC70,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV

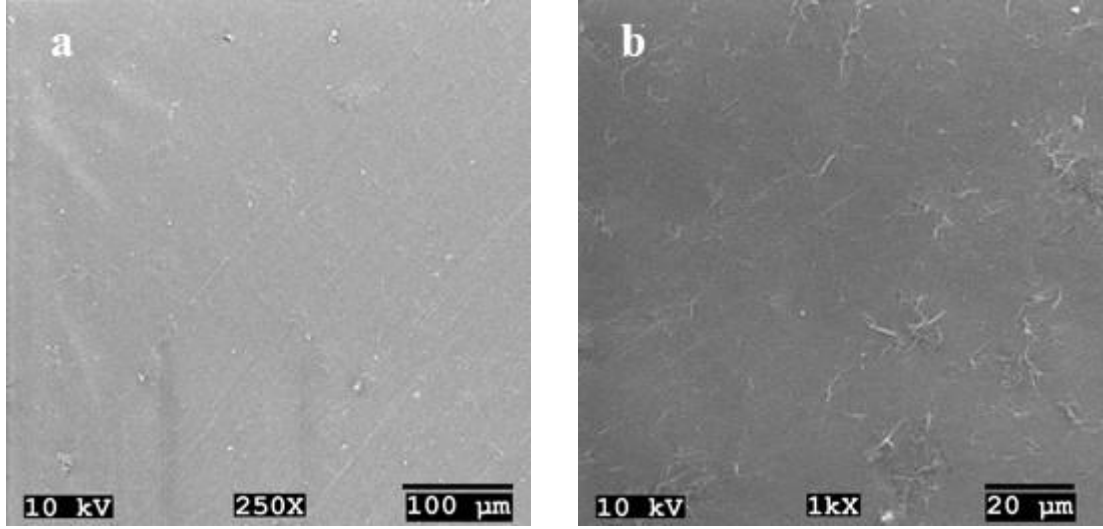


Şekil 5.65. Ag18/PVC70,00 TEM görüntüsü 1000X 15 kV

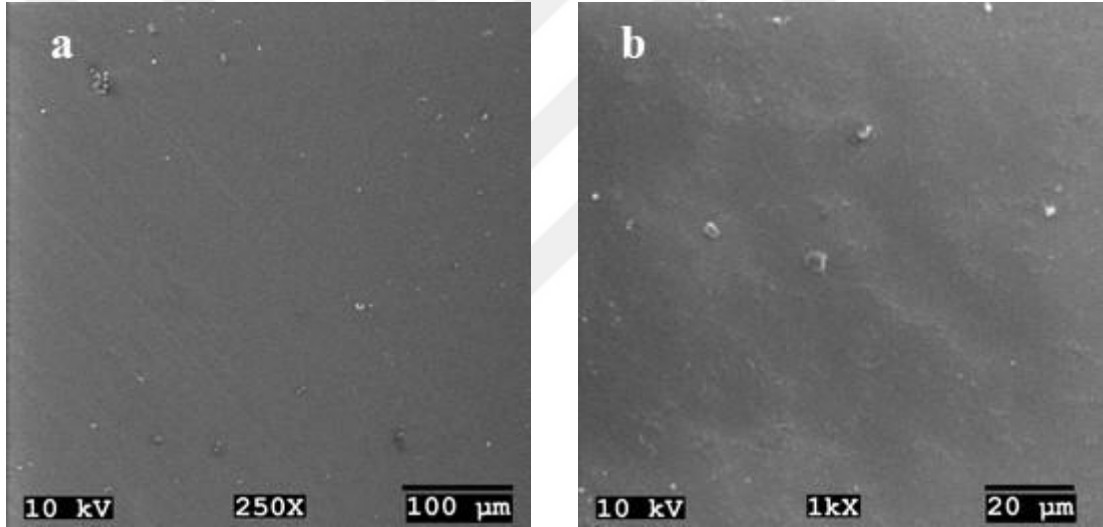


Şekil 5.66. Ag18/PVC70,00 EDX analizi

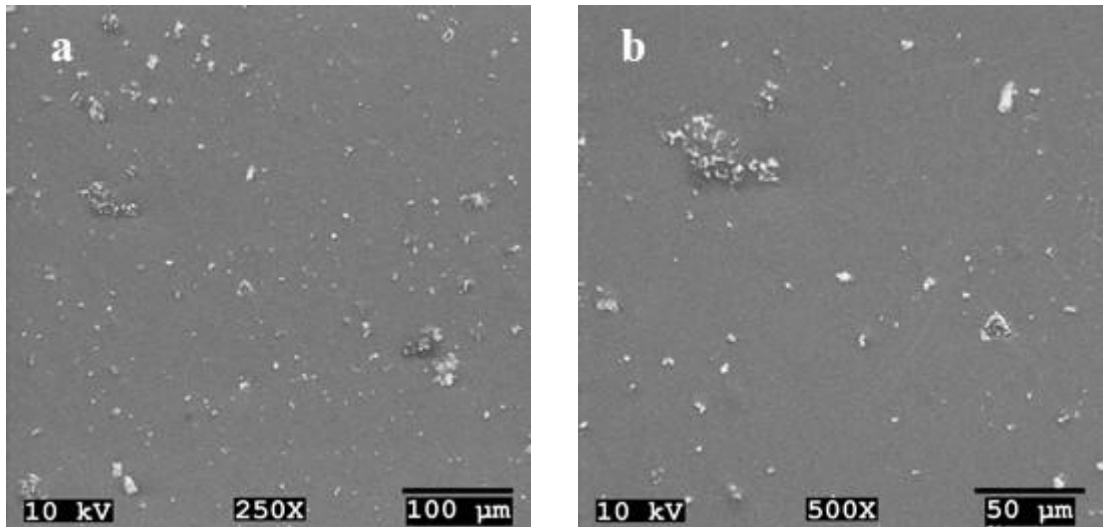




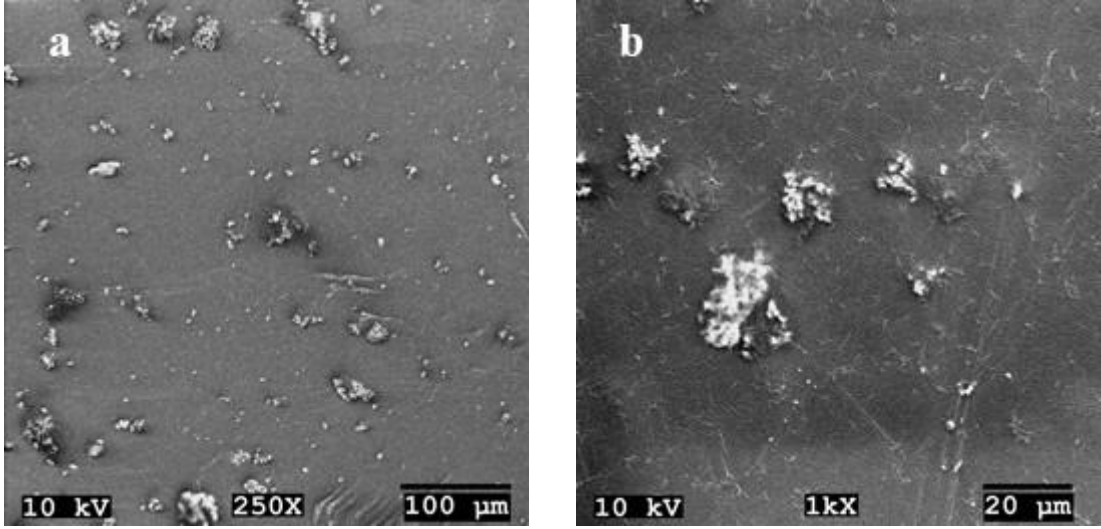
Şekil 5.67. Ag28-48/PVC99,99 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



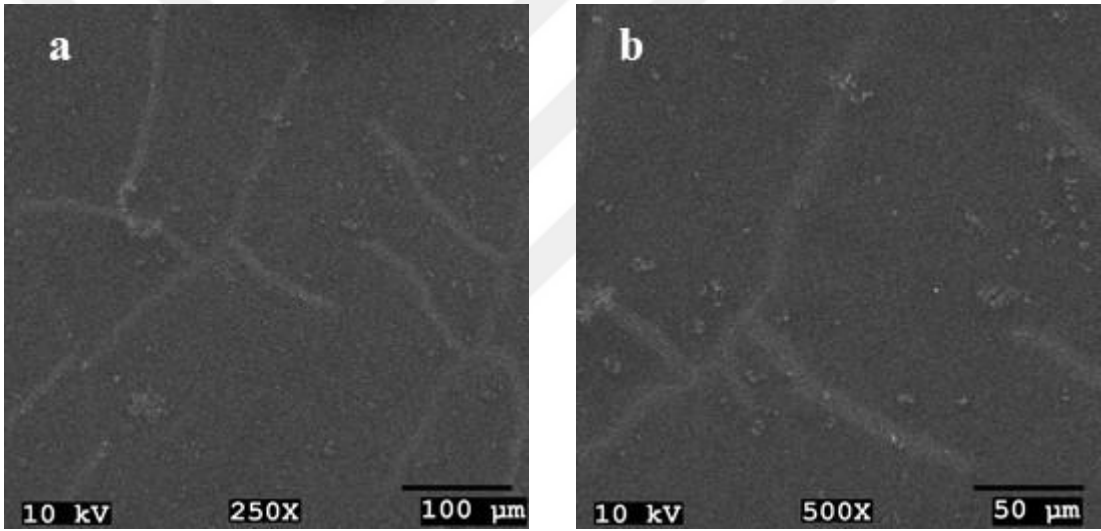
Şekil 5.68. Ag28-48/PVC99,95 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



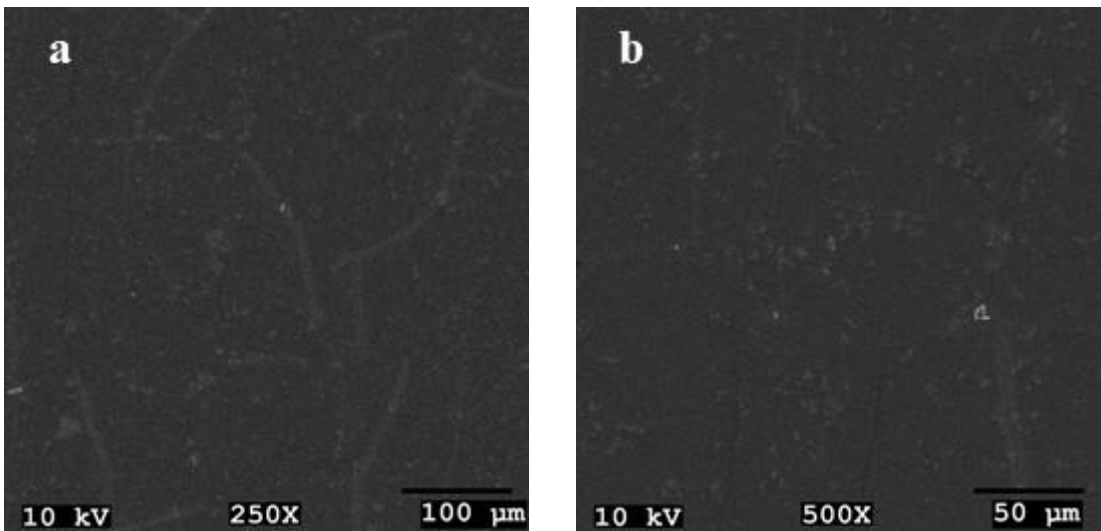
Şekil 5.69. Ag28-48/PVC99,90 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



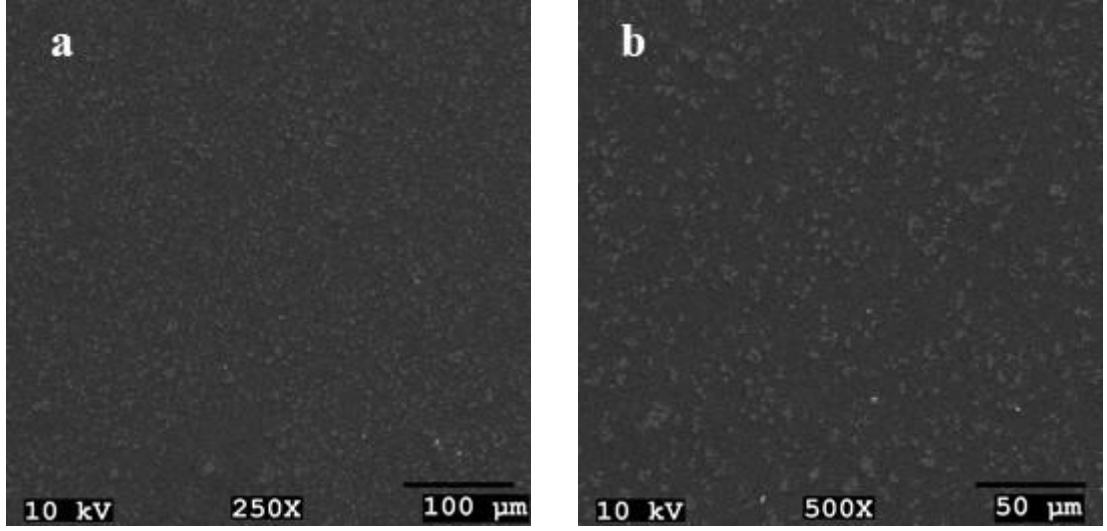
Şekil 5.70. Ag28-48/PVC99,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



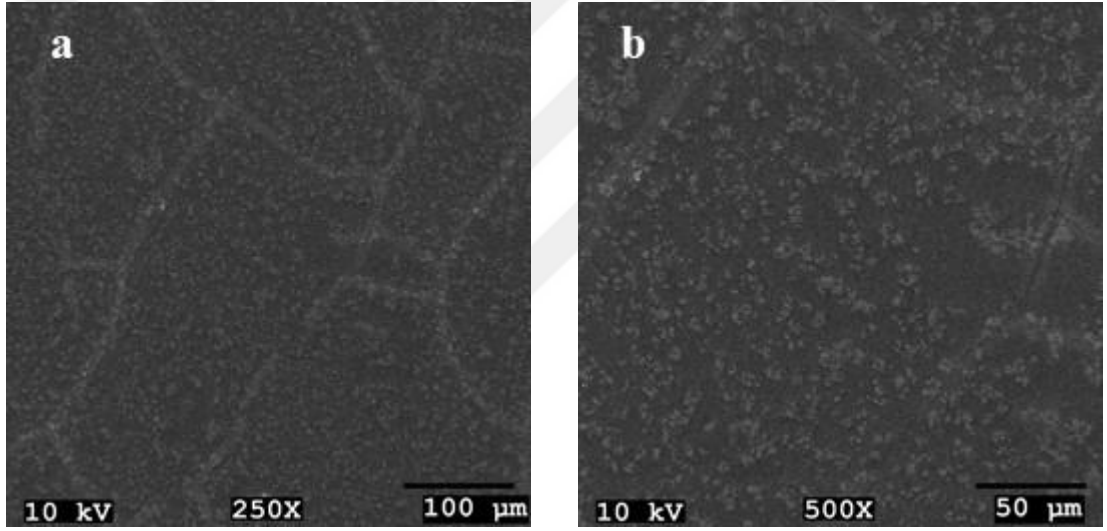
Şekil 5.71. Ag28-48/PVC99,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



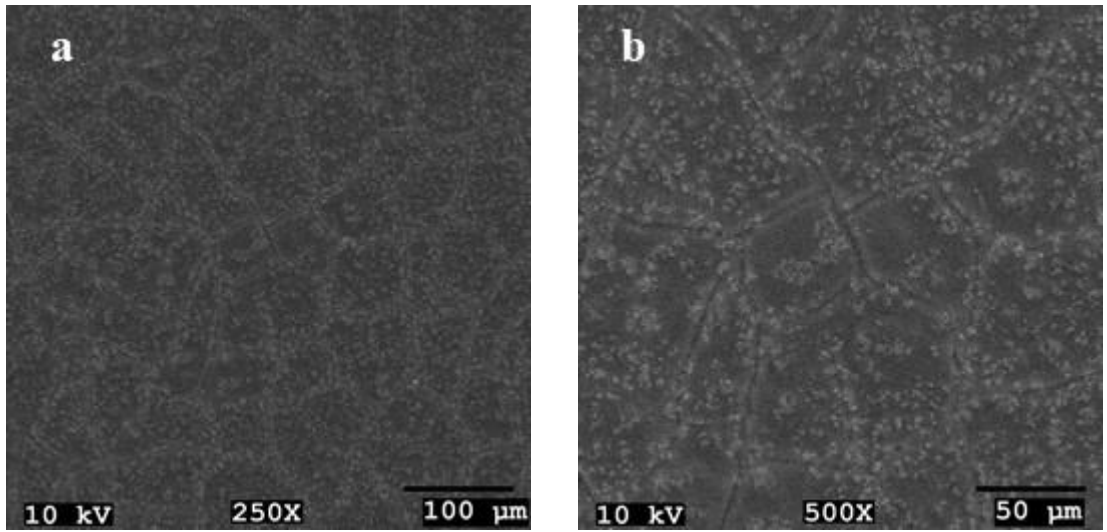
Şekil 5.72. Ag28-48/PVC97,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



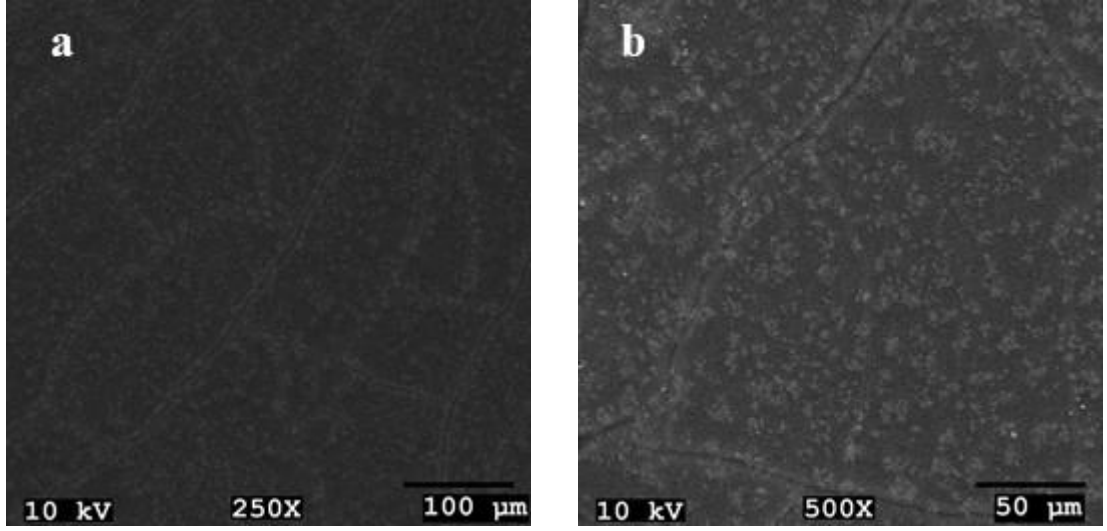
Şekil 5.73. Ag28-48/PVC95,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



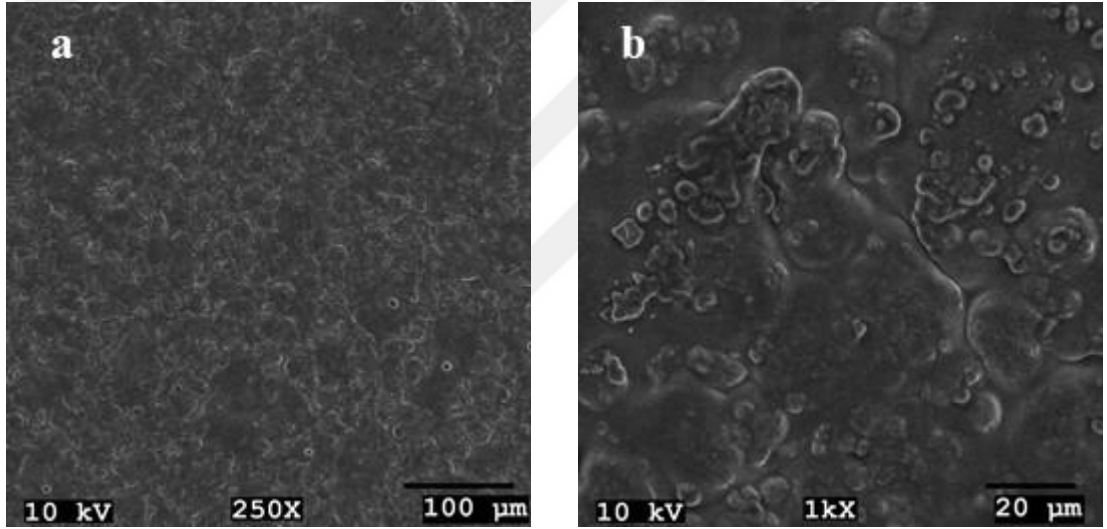
Şekil 5.74. Ag28-48/PVC90,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



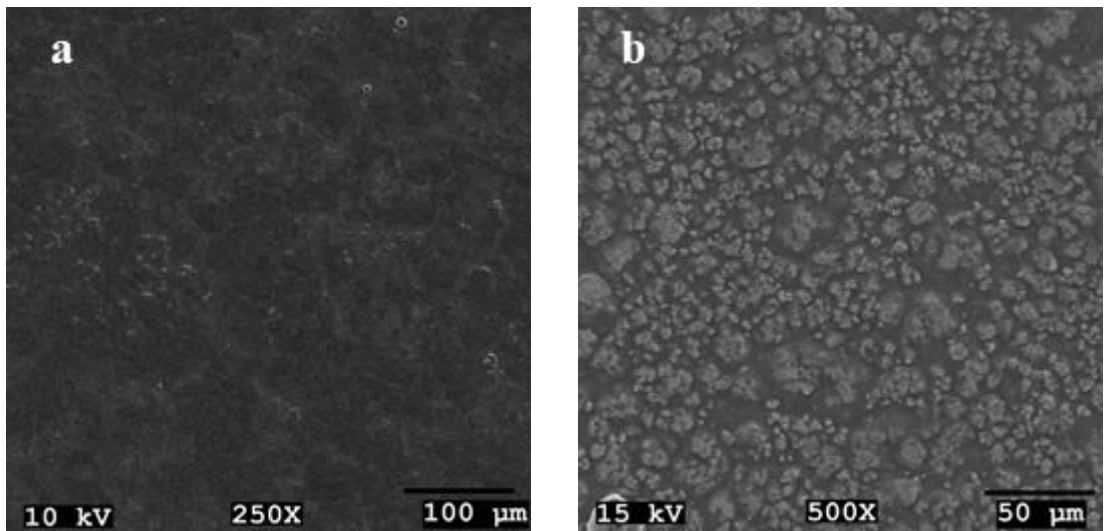
Şekil 5.75. Ag28-48/PVC85,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



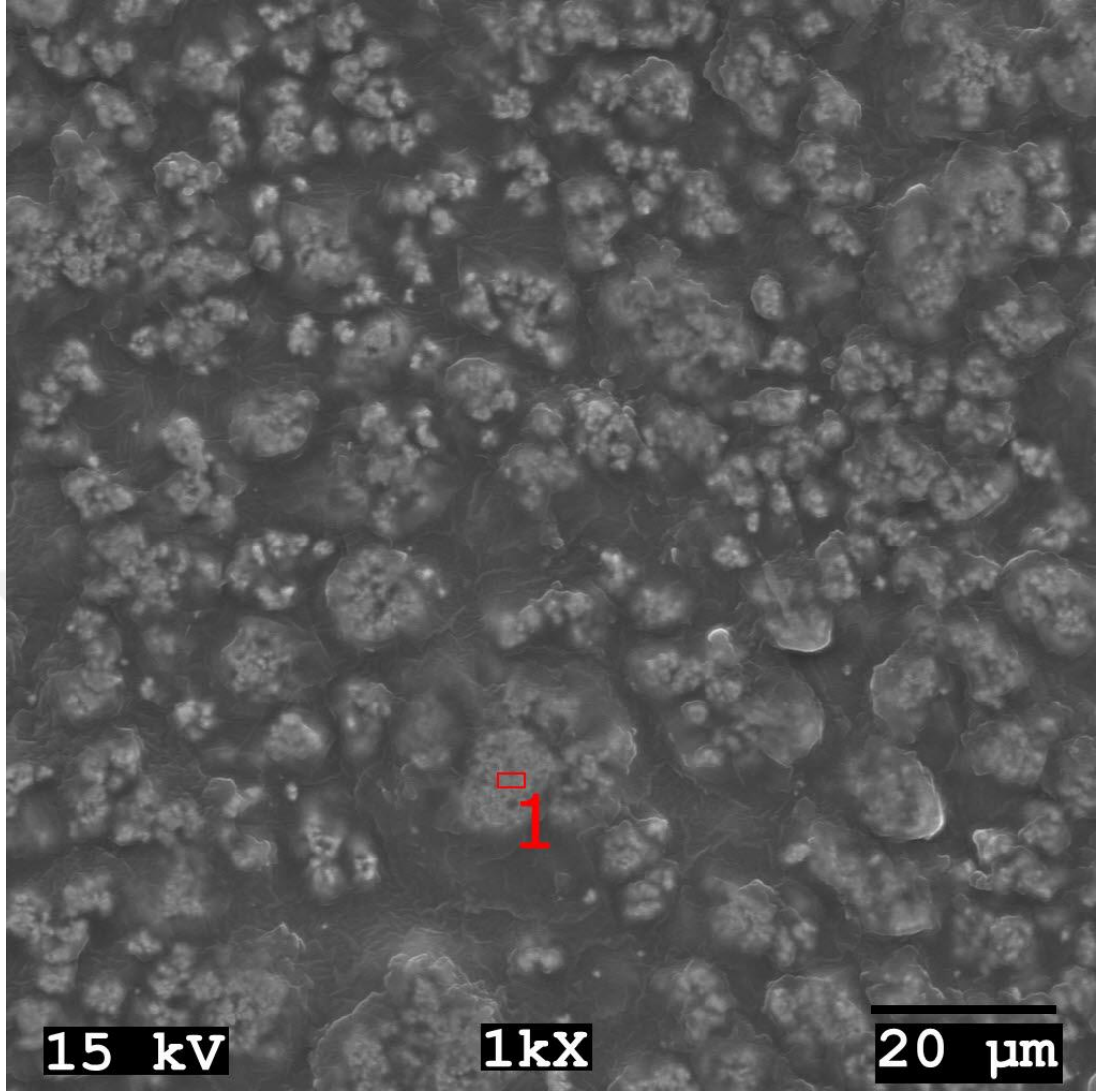
Şekil 5.76. Ag28-48/PVC80,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



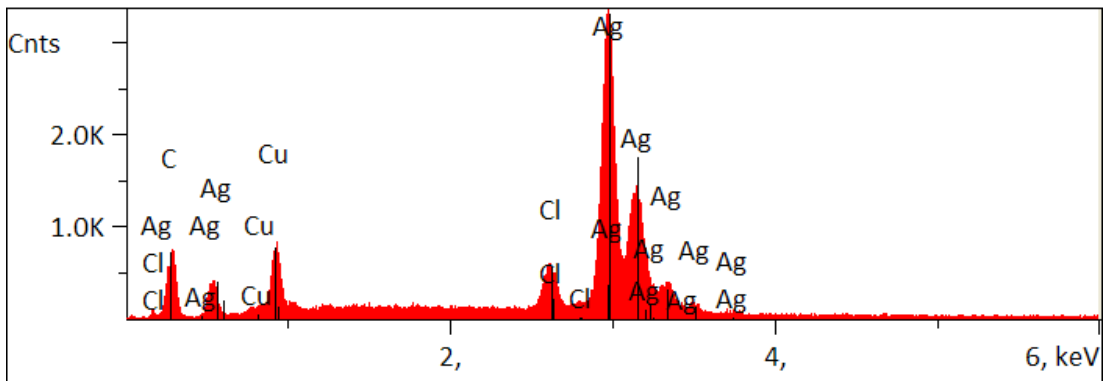
Şekil 5.77. Ag28-48/PVC75,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



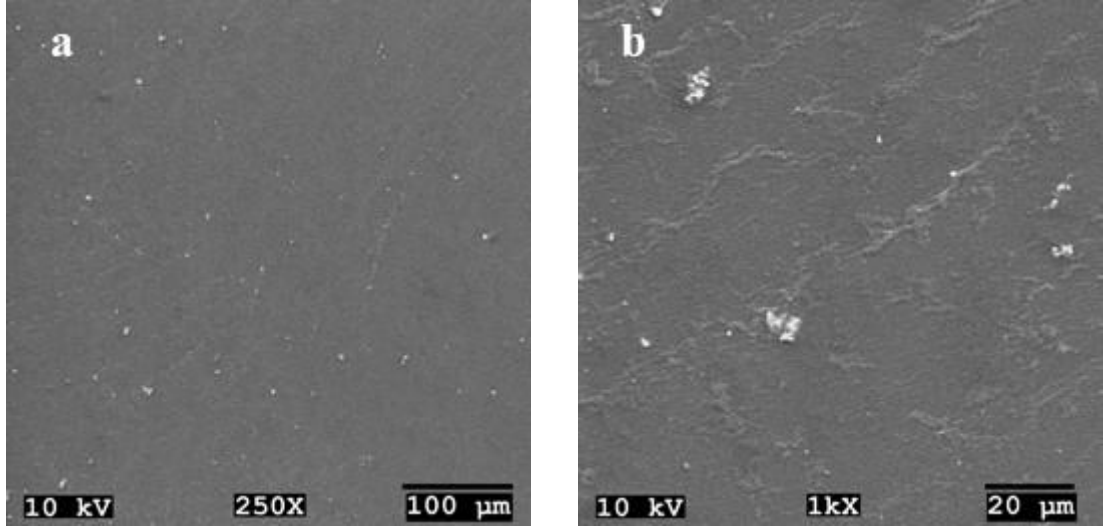
Şekil 5.78. Ag28-48/PVC70,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 15 kV



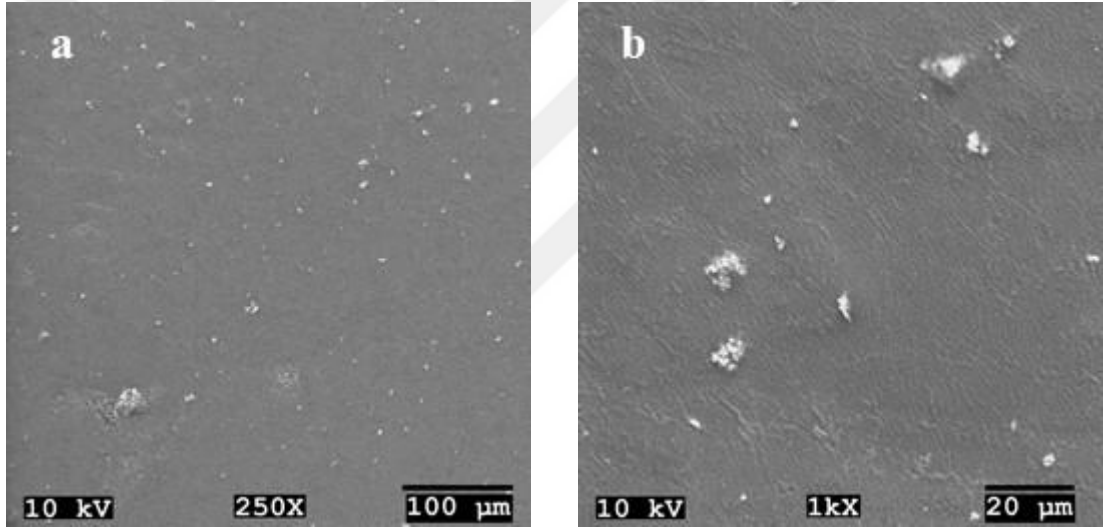
Şekil 5.79. Ag<sub>28-48</sub>/PVC<sub>70,00</sub> TEM görüntüsü 1000X 15 kV



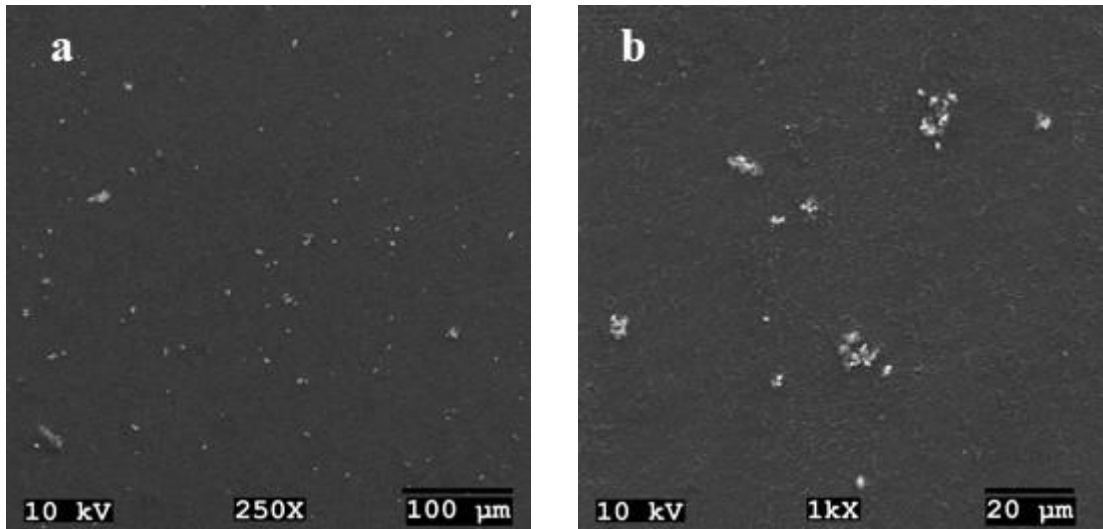
Şekil 5.80. Ag<sub>28-48</sub>/PVC<sub>70,00</sub> EDX analizi



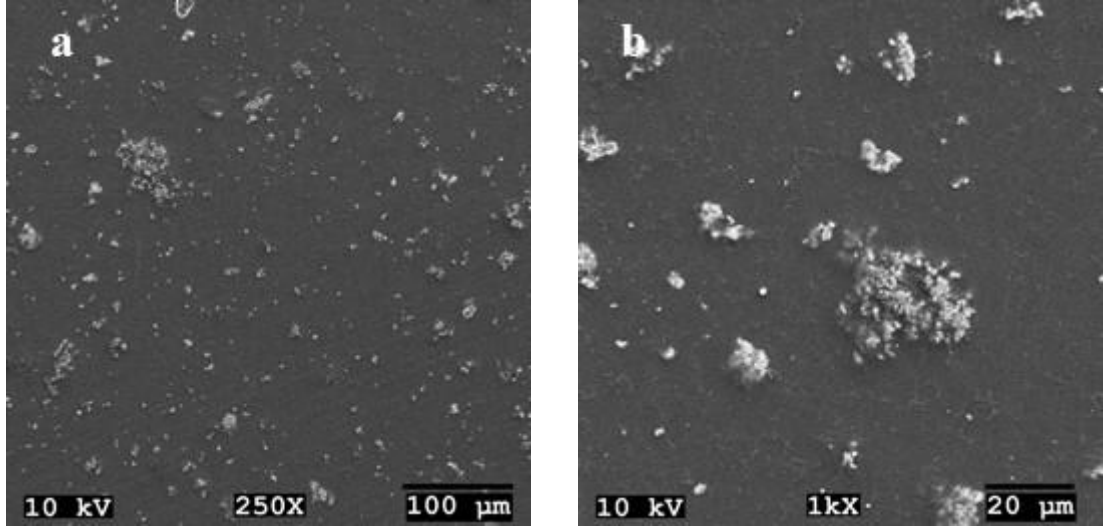
Şekil 5.81. Ag48-78/PVC99,99 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



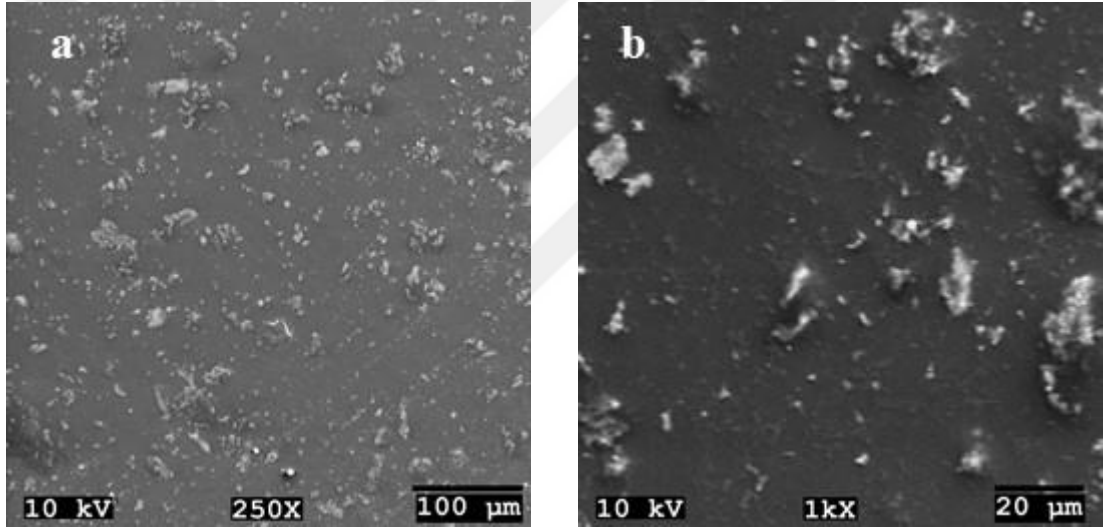
Şekil 5.82. Ag48-78/PVC99,95 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



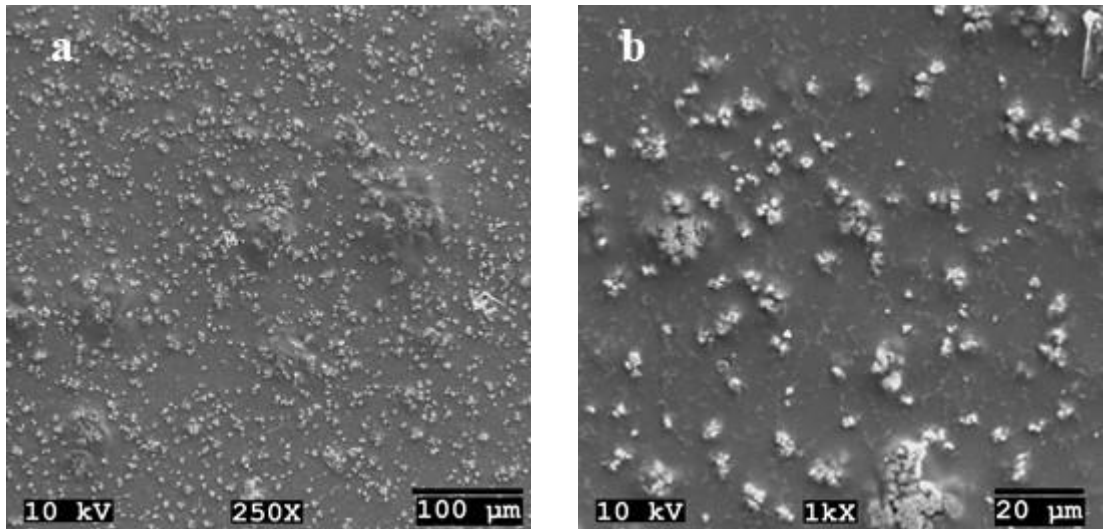
Şekil 5.83. Ag48-78/PVC99,90 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



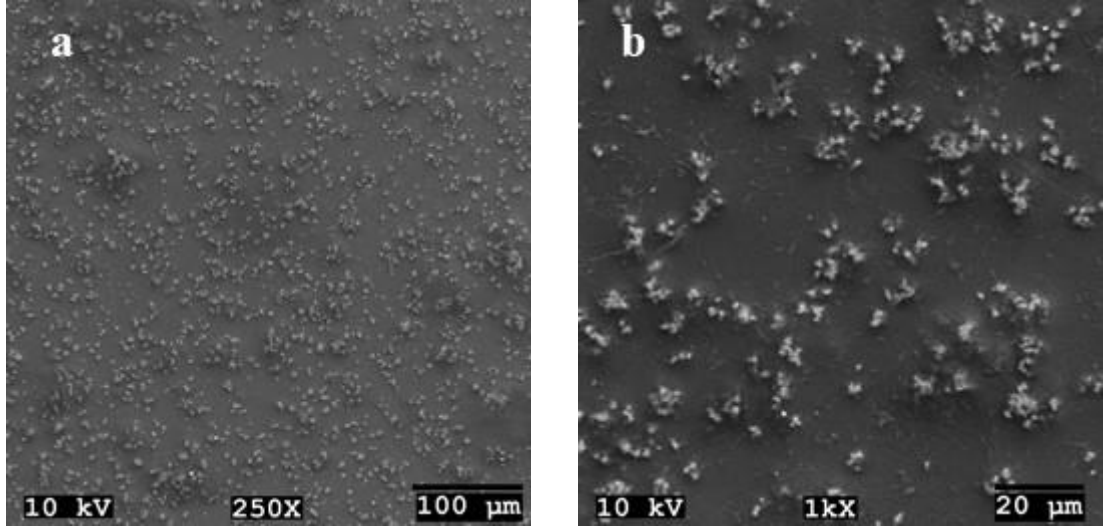
Şekil 5.84. Ag48-78/PVC99,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



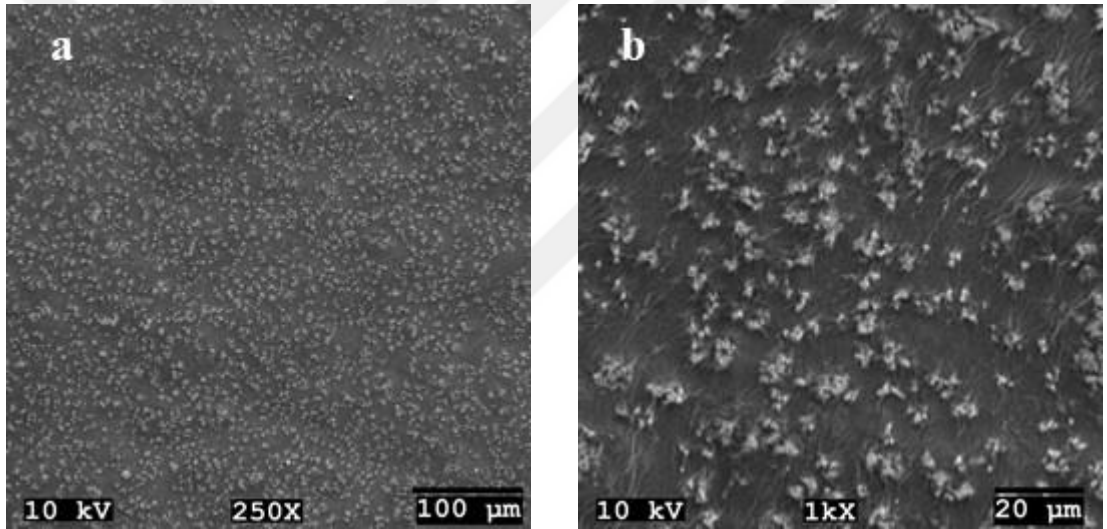
Şekil 5.85. Ag48-78/PVC99,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



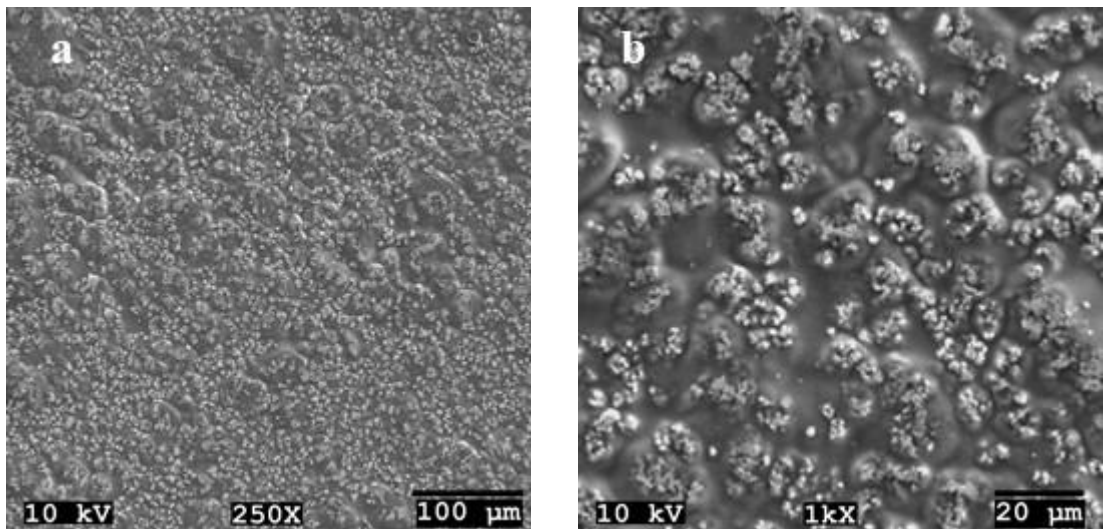
Şekil 5.86. Ag48-78/PVC97,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



Şekil 5.87. Ag48-78/PVC95,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV

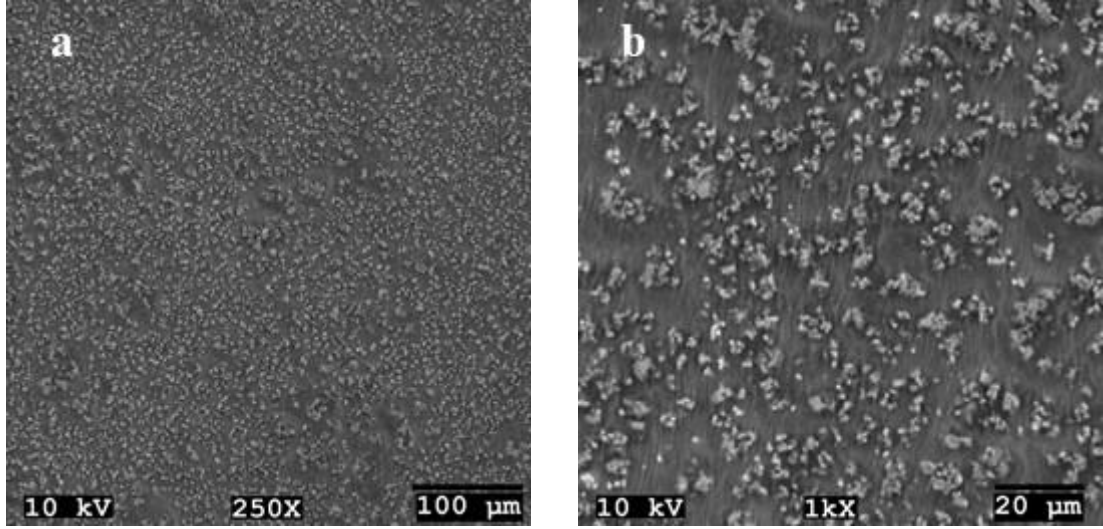


Şekil 5.88. Ag48-78/PVC90,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV

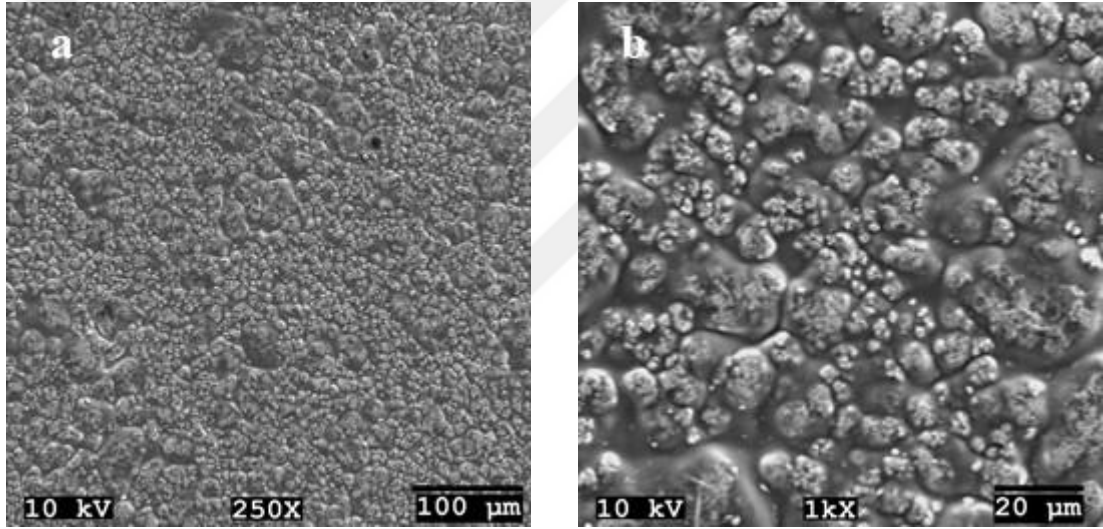


Şekil 5.89. Ag48-78/PVC85,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV

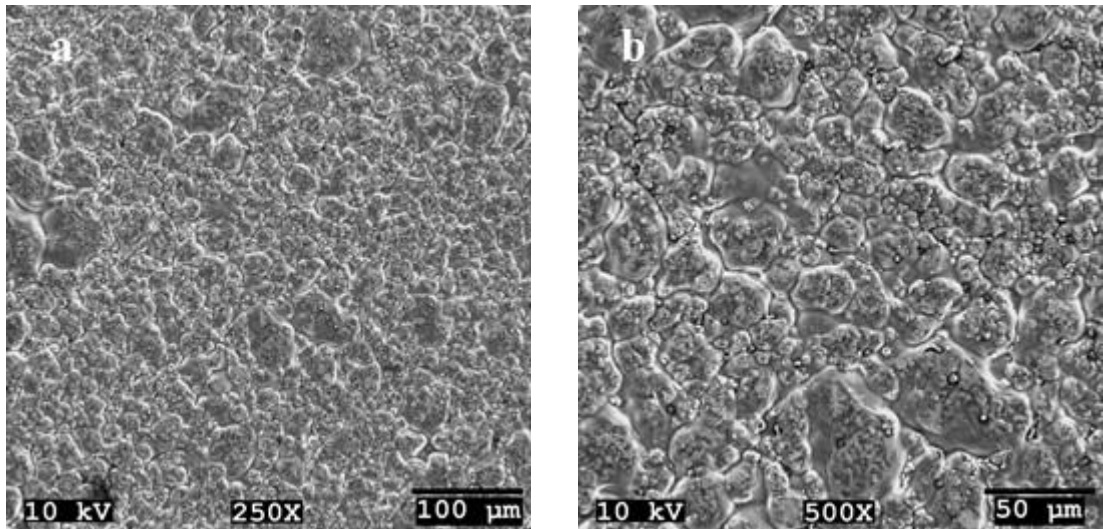




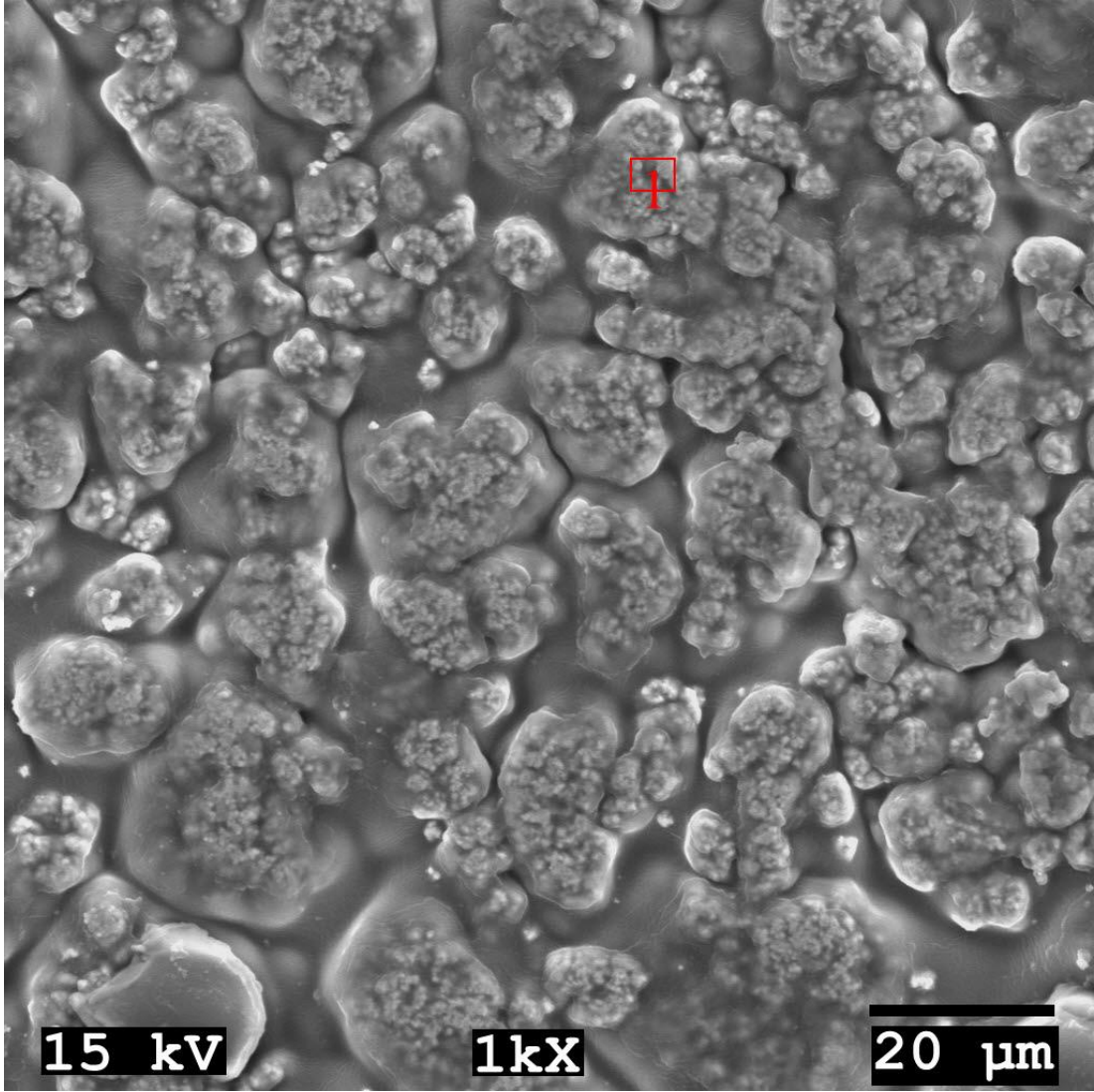
Şekil 5.90. Ag48-78/PVC80,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



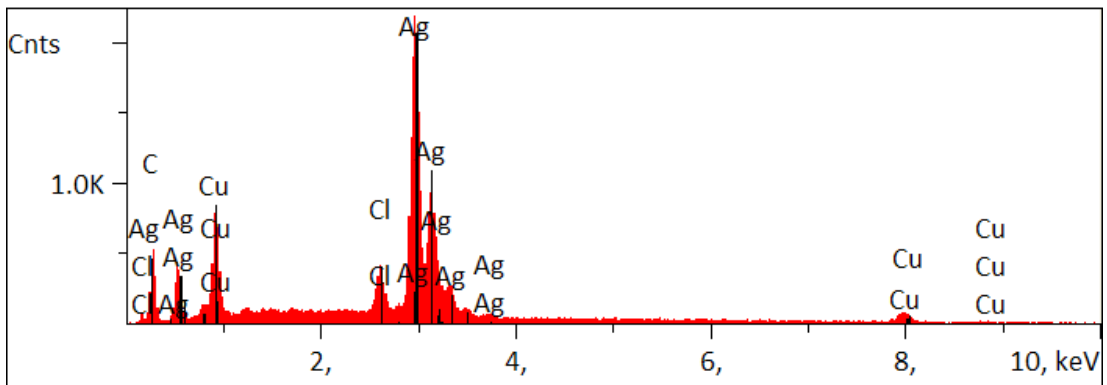
Şekil 5.91. Ag48-78/PVC75,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



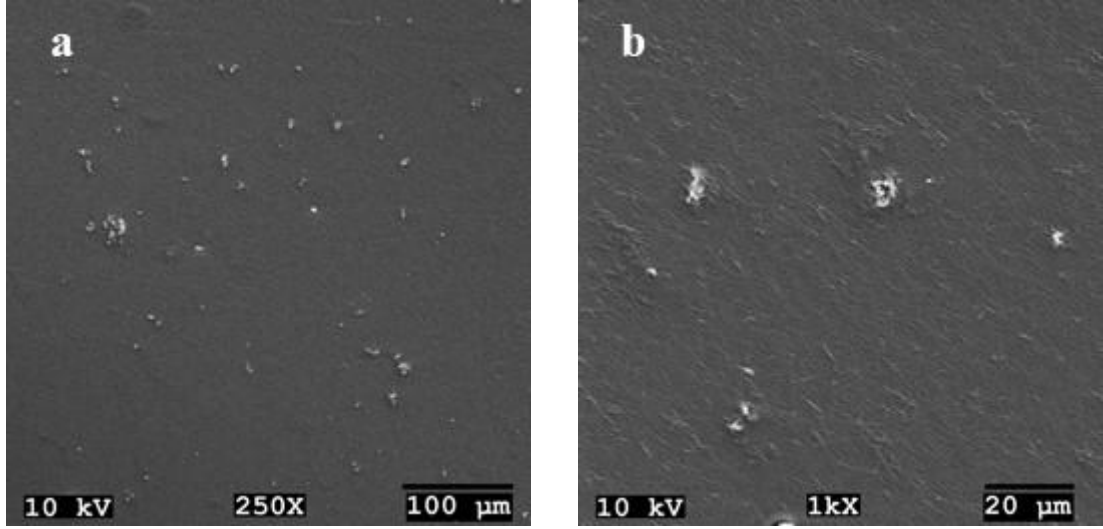
Şekil 5.92. Ag48-78/PVC70,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



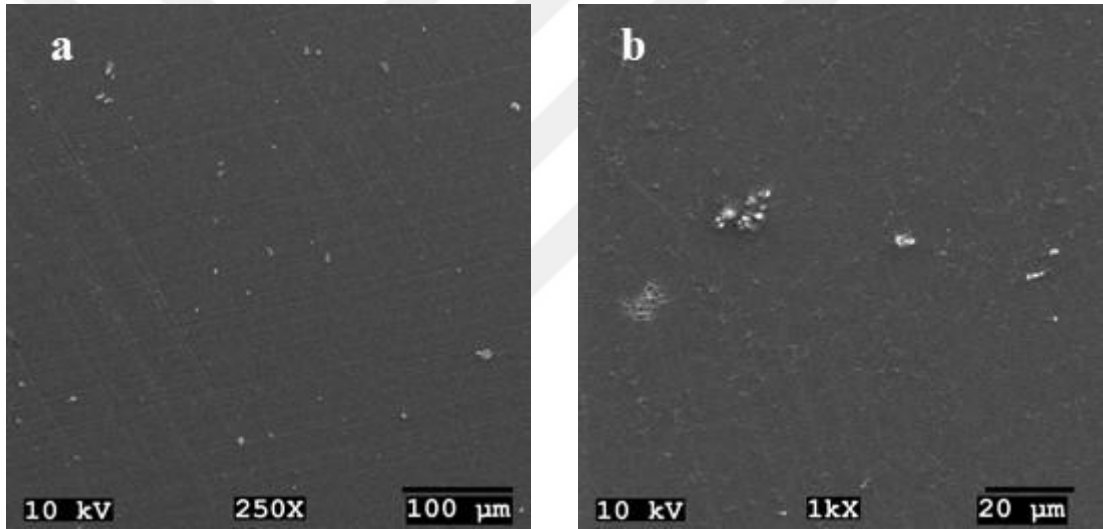
Şekil 5.93. Ag48-78/PVC70,00 TEM görüntüsü 1000X 15 kV



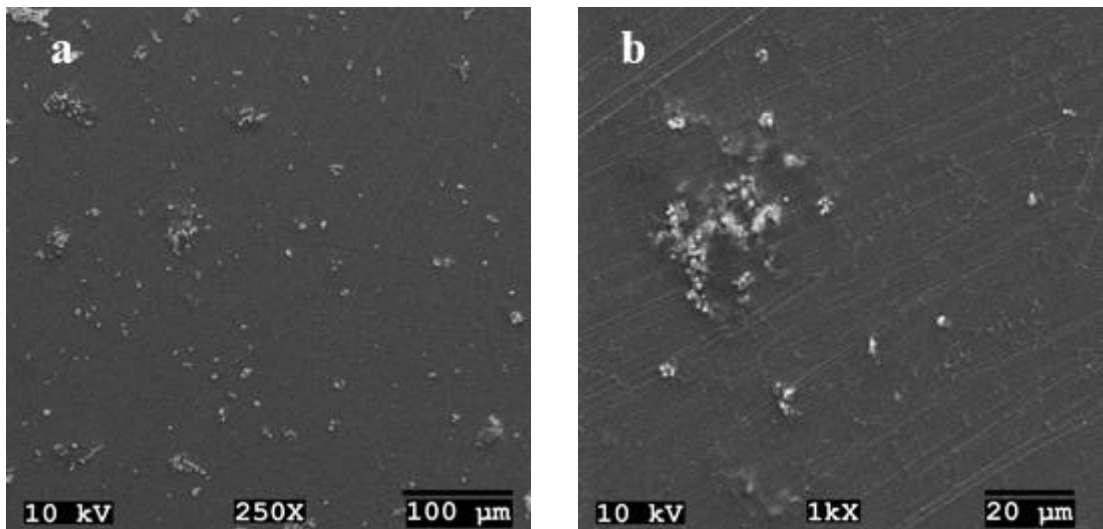
Şekil 5.94. Ag48-78/PVC70,00 EDX analizi



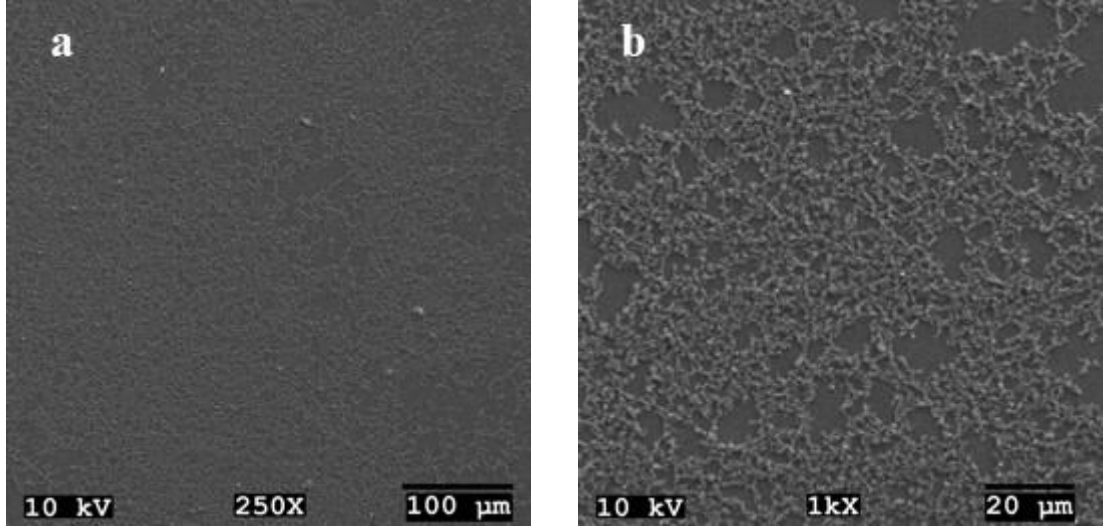
Şekil 5.95. Ag80-100/PVC99,99 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



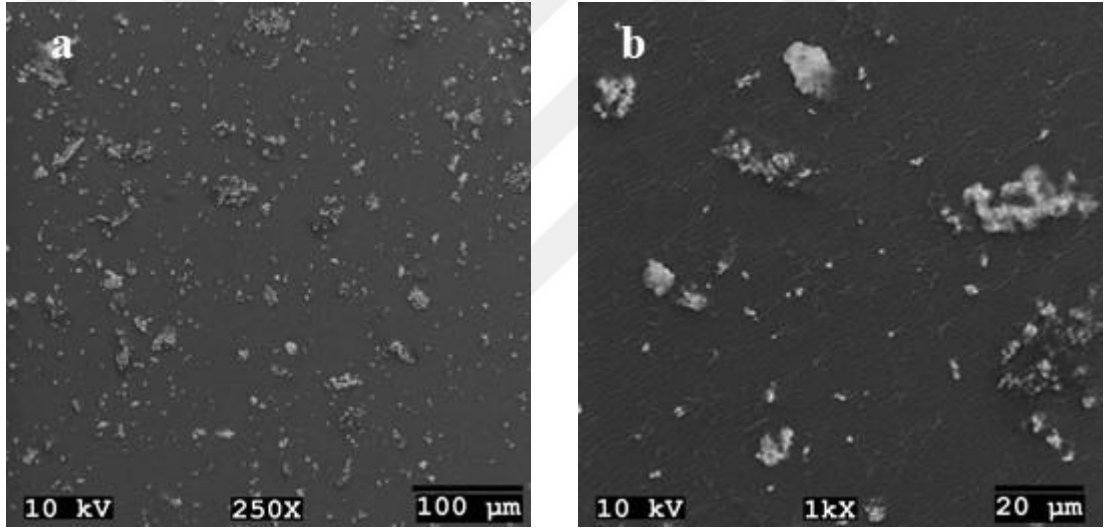
Şekil 5.96. Ag80-100/PVC99,95 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



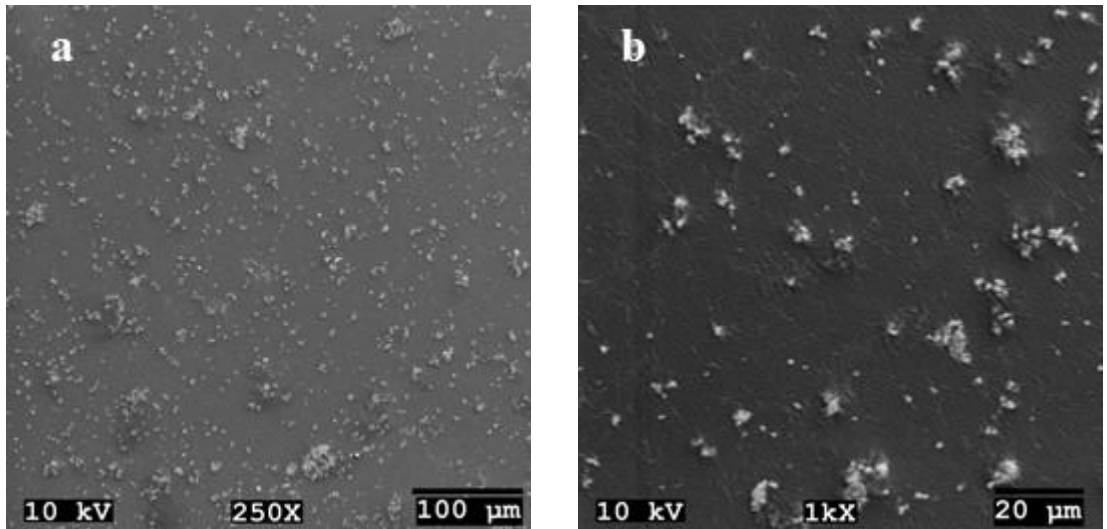
Şekil 5.97. Ag80-100/PVC99,90 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



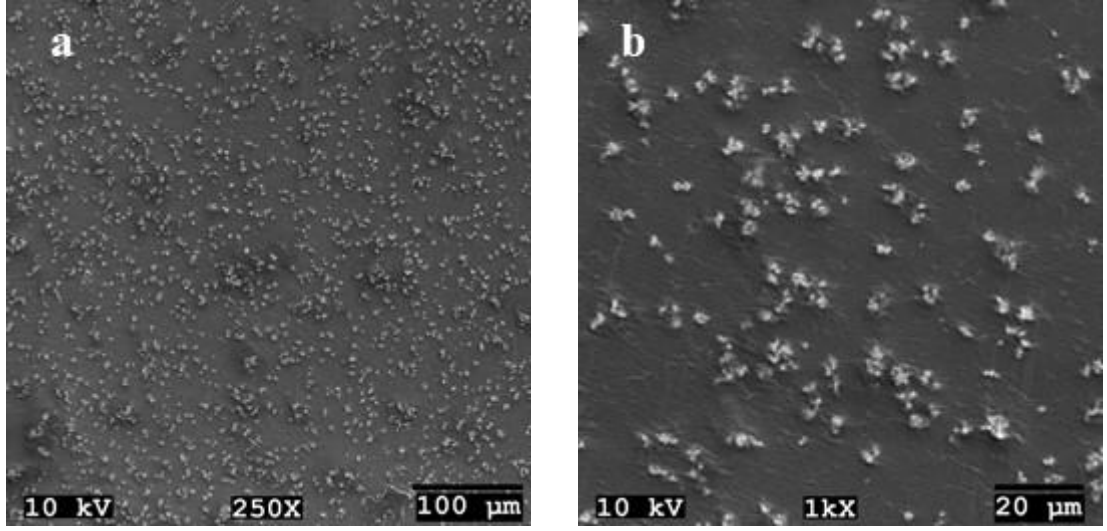
Şekil 5.98. Ag80-100/PVC99,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



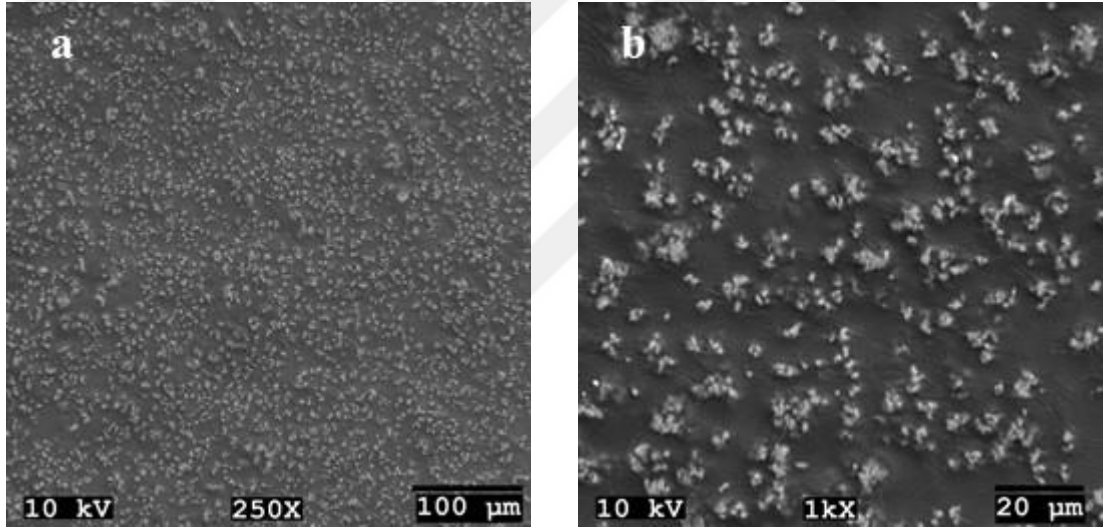
Şekil 5.99. Ag80-100/PVC99,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



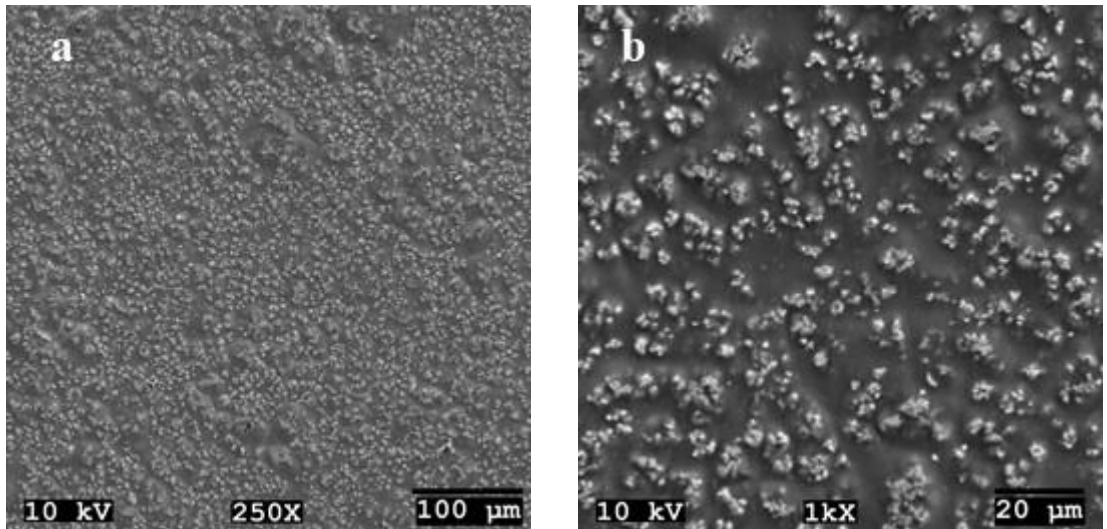
Şekil 5.100. Ag80-100/PVC97,50 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



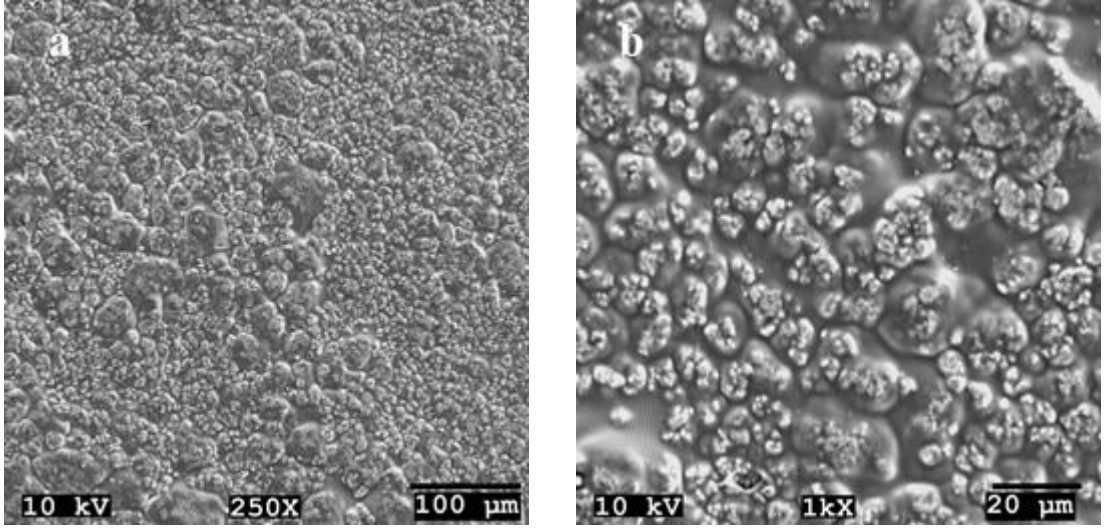
Şekil 5.101. Ag80-100/PVC95,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



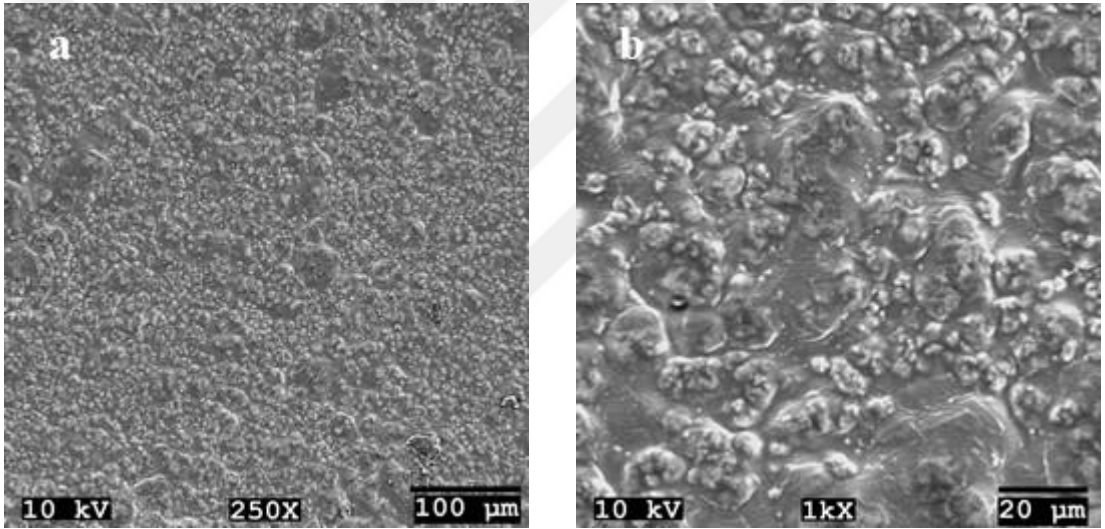
Şekil 5.102. Ag80-100/PVC90,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



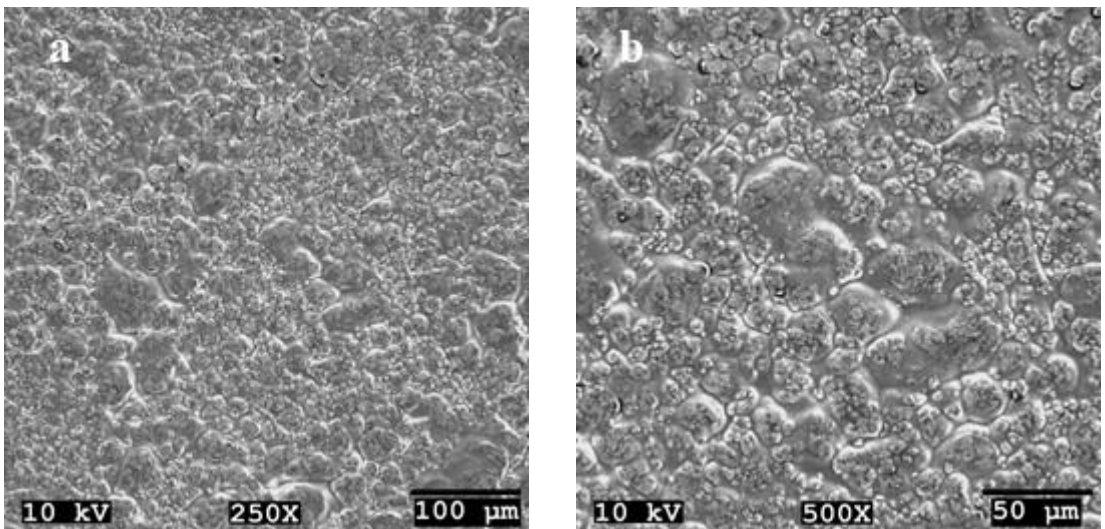
Şekil 5.103. Ag80-100/PVC85,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



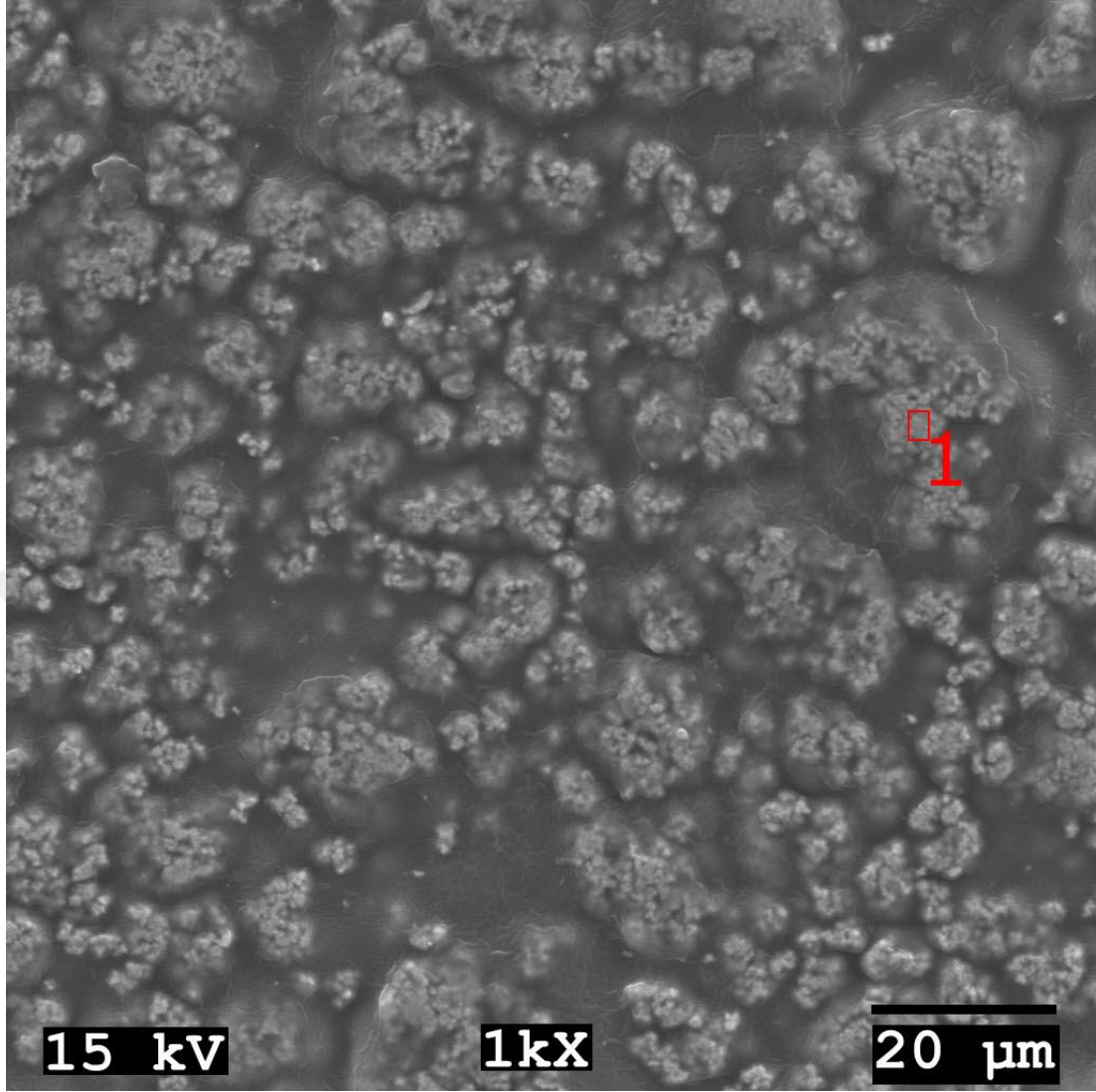
Şekil 5.104. Ag80-100/PVC80,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



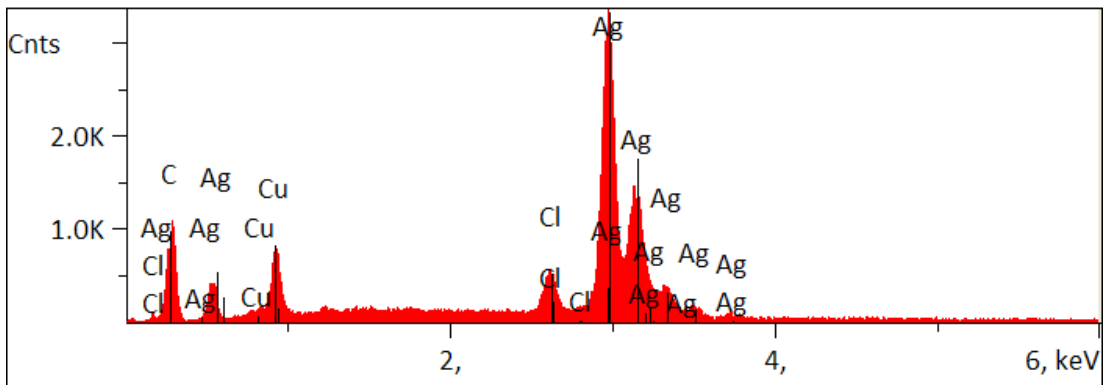
Şekil 5.105. Ag80-100/PVC75,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 1000X 10 kV



Şekil 5.106. Ag80-100/PVC70,00 TEM görüntüleri a.) 250X 10 kV, b.) 500X 10 kV



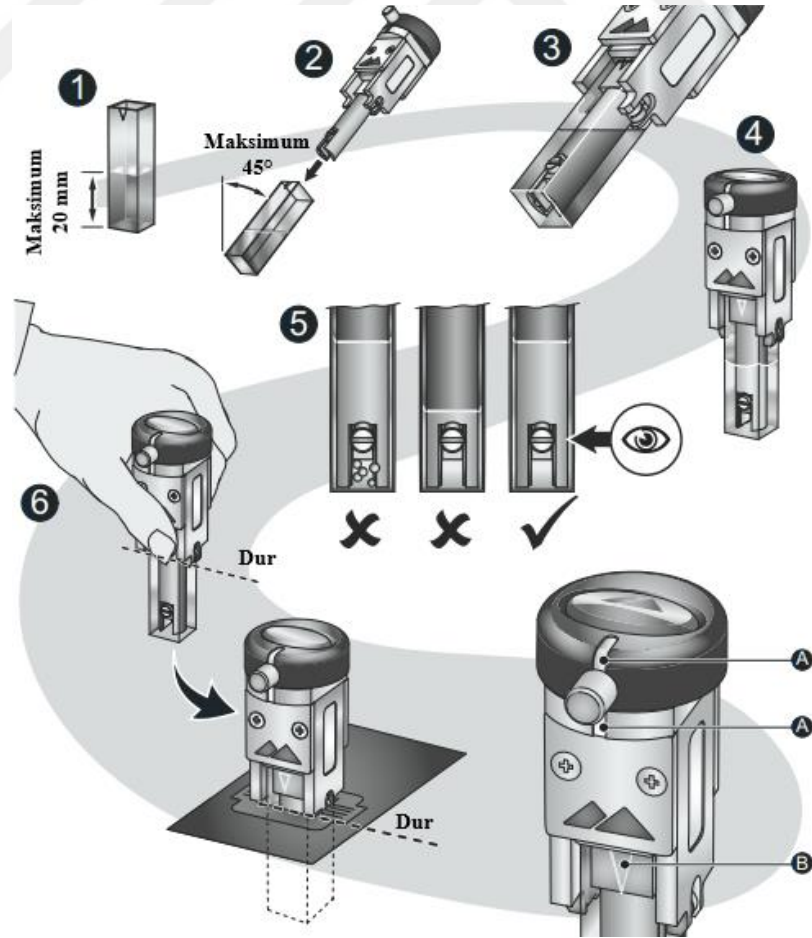
Şekil 5.107. Ag80-100/PVC70,00 TEM görüntüsü 1000X 15 kV



Şekil 5.108. Ag80-100/PVC70,00 EDX analizi

### 5.3. Zeta Potansiyel Analizleri

Deneyisel çalışmalarda numune özelliklerinin Ag NP'ler ile bakteri hücrelerinin etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için zeta potansiyel ölçüm denemeleri gerçekleştirilmiştir. Zeta potansiyel ölçümlerinde her ne kadar sıvı fazdan çalışmalar yaygın olsa da ETT'lerin katı formu dikkate alındığında sıvı faz ölçümlerinden elde edilecek verilerin Ag NP'ler ile bakteri hücrelerinin etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için kullanılması uygun olmayacaktır. Bu sebeple ölçüm denemeleri katı fazdan üzerinden gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Malzeme ve yöntem bölümünde detayları verilen numune hazırlama ve diğer deneysel adımlara (Şekil 5.109.) uygun olarak ölçüm başlatılmış ve sürdürülmüştür. Ölçüm parametreleri bilgisayarda kurulu cihaz yazılımı yardımı ile kontrol edilmiş olup ölçüm sonuçları yazılım yardımıyla grafiksel olarak alınmıştır. Yazılım İngilizce dil seçeneği ile kullanılmıştır. Orjinalliğinin bozulmaması için grafiklerde çeviri veya herhangi bir matematiksel işleme yapılmamış olup cihaz yazılımından alındığı hâli ile yer verilmiştir.

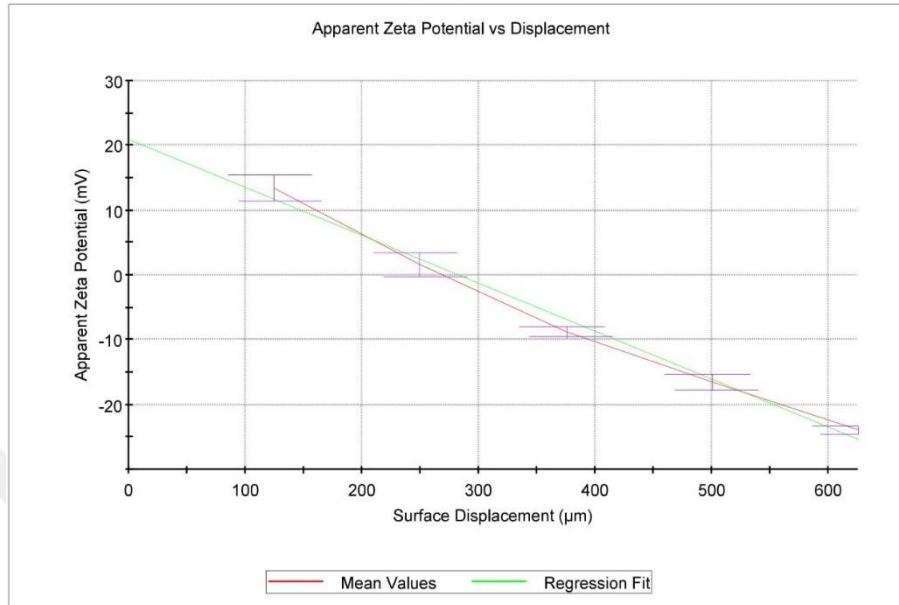


Şekil 5.109. Zeta potansiyel ölçüm adımları (Malvern, 2013)



**Results**

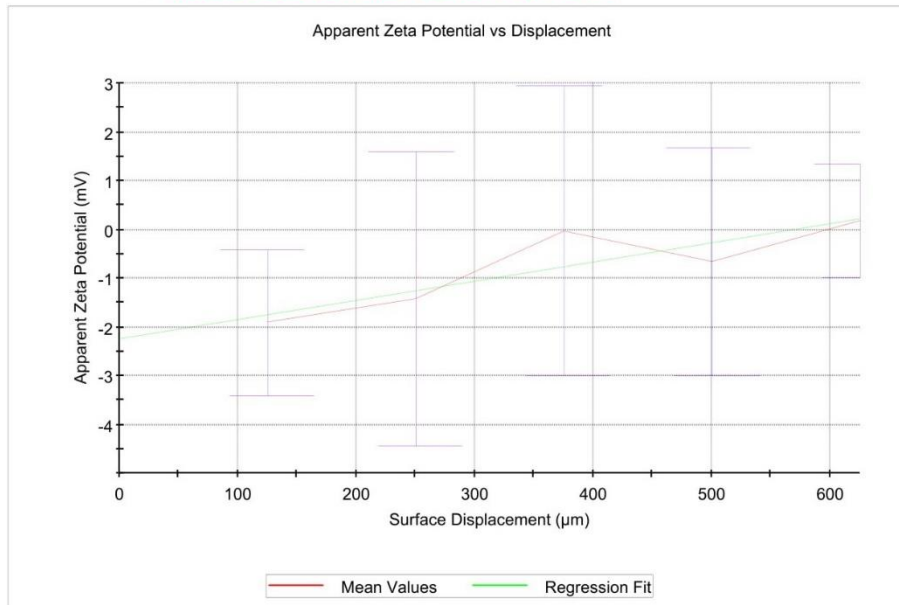
Surface Zeta Potential (mV): -46,7      Zeta Potential R<sup>2</sup>: 0,989  
Surface Zeta Potential Uncertainty (mV): 2,03      Tracer Zeta Potential (mV): -25,7  
Surface Equivalent Mobility (µmcm/V... -3,659      Zeta Potential Intercept (mV): 21,0  
Surface Equivalent Mobility Uncertainty (µmcm/V... 0,1593  
Result Quality: **Surface Zeta data meets quality criteria**



Şekil 5.110. Referans PVC zeta potansiyel analizi - 1

**Results**

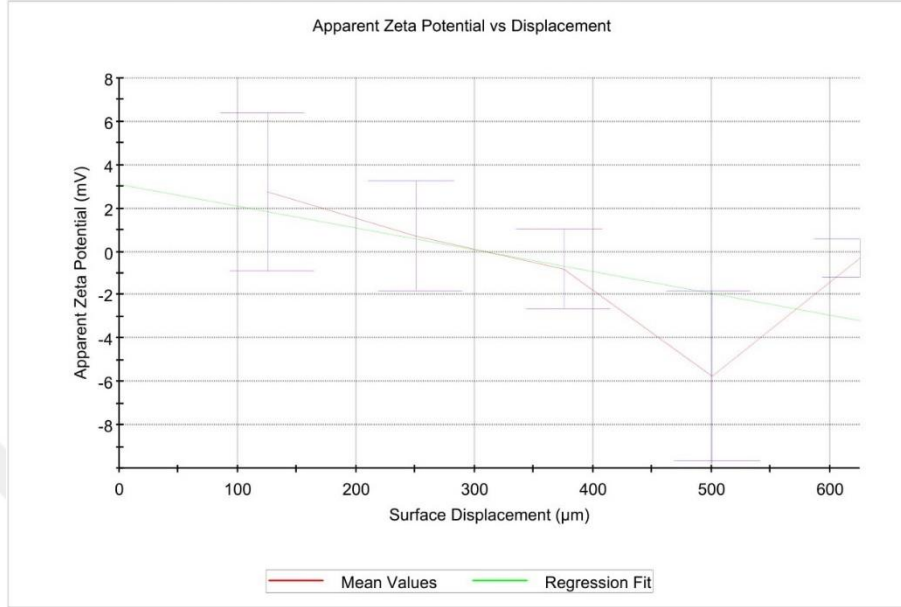
Surface Zeta Potential (mV): 1,20      Zeta Potential R<sup>2</sup>: 0,767  
Surface Zeta Potential Uncertainty (mV): 0,660      Tracer Zeta Potential (mV): -1,04  
Surface Equivalent Mobility (µmcm/V... 0,09377      Zeta Potential Intercept (mV): -2,24  
Surface Equivalent Mobility Uncertainty (µmcm/V... 0,05176  
Result Quality: **RESULT DOES NOT MEET QUALITY CRITERIA**



Şekil 5.111. Referans PVC zeta potansiyel analizi - 2

**Results**

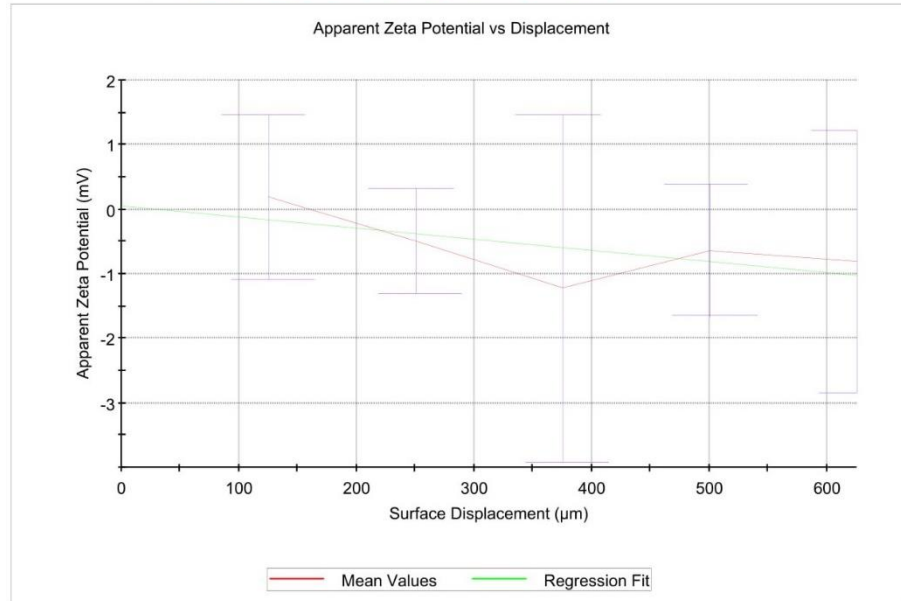
Surface Zeta Potential (mV): -14,9      Zeta Potential R<sup>2</sup>: 0,399  
Surface Zeta Potential Uncertainty (mV): 6,40      Tracer Zeta Potential (mV): -11,8  
Surface Equivalent Mobility (µmcm/V... -1,170      Zeta Potential Intercept (mV): 3,10  
Surface Equivalent Mobility Uncertainty (µmcm/V... 0,5014  
Result Quality: **RESULT DOES NOT MEET QUALITY CRITERIA**



Şekil 5.112. Ag80-100 NP/PVC75,00 zeta potansiyel analizi - 1

**Results**

Surface Zeta Potential (mV): -2,42      Zeta Potential R<sup>2</sup>: 0,434  
Surface Zeta Potential Uncertainty (mV): 1,62      Tracer Zeta Potential (mV): -2,36  
Surface Equivalent Mobility (µmcm/V... -0,1893      Zeta Potential Intercept (mV): 0,0559  
Surface Equivalent Mobility Uncertainty (µmcm/V... 0,1272  
Result Quality: **RESULT DOES NOT MEET QUALITY CRITERIA**



Şekil 5.113. Ag80-100 NP/PVC75,00 zeta potansiyel analizi - 2

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Literatür ve sektörel ürün taraması neticesinde: Çalışmanın esas çıkış ve motivasyon noktası, kullanımı sonrasında yaygın enfeksiyon gelişimi ve mortalite değerleri ile karşımıza çıkan ETT'lerde antibakteriyel özellik sağlanarak enfeksiyon riskinin azaltılması ve SHİE ve alt gruplarından İAİE ve CAE'de önemli etki sahibi VİP ve VİO gelişmesinde ana etkenlerinden birinin önlenmesi ile enfeksiyon riskinin azalmasına katkı sağlanabilmesi düşüncesi olmuştur. Yakın fikirler ile karşımıza çıkan Barnes ve diğ., (2019) çalışması başarılı malzemeler geliştirildikten sonra, bunları bir klinik ortamda uygulamak yaygın SHİE oranlarını azaltmayı kolaylaştırabileceği ve daha spesifik olarak ETT yüzeylerindeki mikrobiyal biyolojik yükü ve ayrıca VİP'in getirdiği olası komplikasyonları ve ölüm oranını azaltabileceğini vurgusu ile çalışmamızın literatürdeki güncel çalışma alanları içerisinde yer almasını göstermesinin yanında henüz çözüme kavuşturulmayı bekleyen noktaları işaret etmesi bakımından önemlidir.

Tez çalışması kapsamında piyasada mevcut bulunan ETT'ler alınarak incelenmiştir. ETT'leri önemli invaziv araçlar olup hava yoluna erişim sağlar ve genel anestezi kullanan ameliyatlara için veya hastalar MV uygulandığında hava yolu açıklığını sağlamak için kritik bakım durumları için gereklidir. Literatürde yer alan farklı çalışmalarda antibakteriyel yapıya sahip polimer modifikasyonları geliştirilmiş ve test edilmiştir; ancak ETT'lere odaklanma eksiktir ve yeni antimikrobiyal ETT cihazlarının klinik bulunabilirliği sınırlıdır (Barnes ve diğ., 2019). Ticari ETT'ler ve sağlık sektöründe kullanılan polimer esaslı pek çok ürünün medikal PVC hammaddesi kullanılarak üretildiği tespit edilmiştir. PVC, granül halinde endüstriyel kullanımının yanında uzun yıllardır medikal sektöründe de kullanılan bir hammaddedir. ETT'lerin yanında oksijen maskesi, konnektörler gibi insan vücudu ile temas halinde olan nebül setleri, kateterler gibi kan, serum ve sıvı ilaçlar ile temas halinde olan çeşitli medikal ürünlerin üretilmesinde kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında tez çalışmasının ilerleyen süreci içerisinde medikal alanda yaygın kullanımı bulunan PVC ele alınarak antibakteriyel özellik kazandırılmaya çalışılmıştır. Bu sayede geliştirilecek hammadde

özellikleri ile sadece çalışmanın çıkış noktasında ele alınan ETT'lerin değil, yukarıda bahsi geçen ürünlerden uygun olanları içinde antibakteriyel ürün geliştirilebilmesinin önünün açılabilmesi için katkı sunulabilecektir.

Tez çalışmasında hedef bakteri seçimi ve özellikleri için detaylı literatür taraması yapılmıştır. Bölüm 2.2.'deki verilerde detayları verilen Türkiye, Avrupa, Amerika ve Çin'de gerçekleştirilen çalışmalar incelenip elde edilen veriler değerlendirildiğinde: SHİE ve alt gruplarından İAİE ve CAE'de en sık gözlemlenen patojenler arasında yer alan 2 Gram pozitif (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve 2 Gram negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) olmak üzere 4 adet patojen bakteri ile çalışılmıştır. Çalışmada ATCC standart suşları; *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, kullanılmıştır.

*S. aureus* insandan insana doğrudan temasla, aerosoller veya çevresel faktörlerle bulaşma kabiliyetine sahiptir (Leboffe ve Pierce, 2011). Hastane ortamında bulaşmayı azaltmak için, prevalansın yüksek olduğu yoğun bakım hastaları ile kronik bakımevlerinden gönderilmiş hastalar burun kolonizasyonu açısından sıklıkla izlenmesi, kültür veya PCR (English: Polymerase Chain Reaction / (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)) ile pozitif bulunan hastalar için temas önlemlerinin uygulanması, genel hijyen kurallarına uyulması, deri temizliğine özen gösterilmesi, ilişkili bütün personele temelde temas öncesi ve temas sonrası olmak üzere sık el yıkama ile eldiven giyme alışkanlığı kazandırılması, antibiyotik dirençli stafilocok taşıdığı belirlenen personelin enfeksiyon riskinden dolayı ameliyat ortamından uzak tutulması ve bebek bakımı gibi görevlerde bulunmaması, ortam dezenfeksiyonuna, cerrahi aletlerin sterilizasyonuna dikkat edilmesi, mümkün olduğunca tek kullanımlık ürünler kullanılması uygun önlemlerdir (Cengiz ve Cengiz, 2004, Carroll, 2013a).

*E. faecalis*'in en önemli özellikleri, zorlu çevre koşullarında yüksek adaptasyonları ve potansiyel antibiyotik direncinin gelişmesidir (Ali ve diğ., 2017). *E. faecalis*, yaygın olarak görülen birçok antibiyotiğe karşı direnç geliştirdiğini belirtmek önemlidir. Çoklu ilaç direnci ve yaygın ilaçlara dirençli suşlarının ortaya çıkmasıyla *E. faecalis* 'in neden olduğu enfeksiyonları kontrol etmek zorlaşmaktadır. *E. faecalis*, çok ilaca dirençli doğası nedeniyle yeni ilaç ve tedavi yöntemleri

keşfedilmesi için önemli düzeyde bir talep mevcuttur (Singh ve diğ., 2019). *Enterococcus*'ların nozokomiyal izolatları, esasen her yararlı antimikrobiyal maddeye direnç gösterdiğinden, *Enterococcus* enfeksiyonlarını başarılı bir şekilde tedavi etmek ve kontrol etmek giderek zorlaşacaktır (Murray, 1990). *E. faecalis* suşlarının son zamanlardaki gelişimi hem aşırı öldürücü olması hem de çoklu ve geniş spektrumda ilaç direnci göstermesinin tedavide büyük zorluklar oluşturması sebebiyle bu önemli patojenin biyolojisinin daha da iyi anlaşılması gerektiğinin altı çizilmektedir (Van Tyne ve diğ., 2013).

*E. coli*'nin doğal bağırsak florasının bir üyesi olması sebebiyle korunmak güçtür. Ancak HE'den korunmak için: Temizlik, dezenfeksiyon, sterilizasyon uygulamalarını üst düzeyde sürdürmek, hastaların ve çalışanların el yıkama ve diğer kişisel temizlik kurallarına uymasını sağlamak, içme suyu ve yiyecek tüketiminde de temizliğe özen göstermek gerekir (Baysal, 2004). Bu sorunların çocuklarda ve zayıf bağışıklık sistemi olan yetişkinlerde ortaya çıkması ihtimali daha yüksektir (URL-9). Bu sebeple özellikle uzun yoğun bakım süreleri kaynaklı bağışıklık sistemi zayıflayan bireylere dikkat edilmelidir. *E. coli*'nin yüksek direnç yeteneği sayesinde, ampirik tedavi seçiminde de zorluklar oluşmaktadır (Madigan ve diğ., 2011, Er, 2019). Enfeksiyonlarında tedavi kemoterapi ile sağlanabilmektedir; ancak antibiyotik direnç problemlerine karşı antibiyotik duyarlılık testi uygulanarak tedaviye geçilmesi oldukça önemlidir. Bunun bir istisnası olarak; kültür antibiyogram sonuçlarının 48-72 saatten önce elde edilememesi sebebiyle özellikle küçük çocukların bu süre içinde tedavisiz kalmaları nedbe (istenmeyen yara izi) oluşumu açısından riskli olması durumundan dolayı antibiyogram sonuçlarını beklenmeden tedaviye başlanması uygun görülmektedir (Baysal, 2004).

*P. aeruginosa*; ciddi enfeksiyonlardan sorumlu olup yüksek mortalite ile seyretmekte ve çoğu antibiyotiklere karşı dirençli olması sebebiyle enfeksiyonların tedavisinin zorluğu literatürde bildirilmiştir (Dalkılıç ve Güdücüoğlu, 2004, Madigan ve diğ., 2011, Carroll, 2013d). *P. aeruginosa* VİP'in önde gelen risk faktörlerinden olup yaşamı tehdit eden birçok hastalıktan sorumlu Gram negatif fırsatçı patojenik bir bakteridir. Hastalarda enfeksiyon oluştuğunda, *P. aeruginosa*'nın çoklu ilaca dirençli özellikleri nedeniyle temizlenmesi zordur (Gao ve diğ., 2020).

Yeni ve etkili antibiyotiklerin bulunmaması nedeniyle, *P. aeruginosa*'ya karşı tedavi oldukça zordur (Gao ve diğ., 2020). *P. aeruginosa* başta olmak üzere antibiyotik direnç geliştiren ve biyofilm oluşturan organizmalara karşı antibiyofilm, antibakteriyel ve antivirulan ajanlar olarak hareket eden birkaç potansiyel ilaç ya biyolojik kaynaklardan izole edilmiş ya da kimyasal olarak sentezlenmiş olsada daha fazla ilacın keşfedilmesi gerekmektedir (Khan ve diğ., 2020).

Mevcut antibiyotik tedavilerinin etkili olmadığı bakteriyel çoklu ilaca dirençli patojenler nedeniyle artan hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlar büyüyen bir sorunu temsil etmektedir (Franci ve diğ., 2015). Antibiyotiğe dirençli bakteriler ile mücadelede tedaviler yüksek maliyetlidir ve daha fazla zaman gerektirir. Tedavi için kullanılan antibiyotiklerin çoğu yüksek yan etki riski taşımaktadır (Hajipour ve diğ., 2012). Bu nedenle, dirençle mücadelede ilk adım olarak antibiyotik tüketiminin azaltılması öngörülmektedir. Bu kapsamda yeni alternatiflere ihtiyaç ortaya çıkmıştır. NP'ler artık antibiyotiklere uygun bir alternatif olarak kabul edilmektedir ve bakteriyel çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması sorununu çözmek için yüksek bir potansiyele sahip olarak görünmektedir (Franci ve diğ., 2015). NP'lerin bakterilere karşı çoklu eşzamanlı etki mekanizmaları, antibakteriyel direncin gelişmesi için aynı bakteri hücrelerinde birden fazla eşzamanlı gen mutasyonu gerektirecektir; bu nedenle bakteri hücrelerinin NP'lere dirençli hale gelmesi zordur (Wang ve diğ., 2017). Özellikle, Ag NP'lerin güçlü bir antibakteriyel ajan olarak kullanılması çok dikkat çekmiştir (Dakal ve diğ., 2016). Uygun dozlarda Ag NP'lerin antibiyotiklerle kombinasyon halinde uygulanması, aynı etkiyi elde etmek için gerekli antibiyotik dozunu önemli derecede azaltabildiğinden, bu büyük önem taşımaktadır. Ag NP'lerin ve antibiyotiklerin sinerjik etkisi, antibakteriyel etkilerin artmasına neden olması, antibiyotiklerin ve Ag NP'lerin eşzamanlı etkisi, uygulanan antibiyotik miktarının azalması göz önüne alındığında, patojenik bakterilerin direnç geliştirmesi engellenebilir. Ag geçmişte, düşük sitotoksitesi nedeniyle çeşitli hastalıklara karşı kullanılmıştır. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antiseptik ve antimikrobiyal olarak kullanıldığı da bildirilmiştir (Franci ve diğ., 2015). Ag'nin hem metalik hem de NP formlarında güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir; bu nedenle farklı alanlarda çeşitli uygulamalarda yer almıştır (Rai ve diğ., 2009).

Tez çalışması sadece Ag NP'ler kullanılarak yapılmıştır. Her ne kadar öncelikli tercih olmasa da uygun antibiyotikler ile kombinasyon halinde kullanılarak yapılacak deneysel çalışmalar ile arttırılmış etki düzeyi elde edilebilme potansiyeli mevcuttur. Bunun yanında antibakteriyel etkiyi arttırabilmek için alaşım NP'ler oluşturularak yeni çalışmalar yapılabilir.

Çalışmanın ana omurgasını oluşturan ve ticari olarak temin edilip kullanılan Ag NP'lerin yanında lazer aşındırma yöntemi ile farklı lazer parametreleri kullanılarak Ag NP üretim denemeleri de gerçekleştirilmiştir. Lazer aşındırma yöntemi ile THF ortamında bulk Ag plaka aşındırılarak elde edilen Ag NP'ler topaklaşmaya karşı artan stabilite ile ön plana çıkmıştır. Literatürde farklı sıvı ortamlarda lazer ile metalik NP üretimine ilişkin pek çok yayın olsa da THF ortamında Ag NP üretimi çalışmasına rastlanılmamıştır. Bu kapsamda literatür için önemli bir artıdır.

Lazer aşındırma ile üretimde lazer akısı en önemli parametrelerden biridir. Aslında, metal parçacıkların hedeften fırlatılması minimum bir güç (veya akıcılık) gerektirir. NP'lerin ortalama boyutunun genel olarak artan lazer akıcılığı ile arttığı ve genellikle lazer kırılma eşiğinin çok üzerinde olmayan akışlar için en küçük olduğu bulunmuştur. Lazer akışının yanı sıra, lazer atışlarının sayısı (yani lazer buharlaşması sırasında harcanan süre), bir sıvı içinde salınan metal parçacıkların konsantrasyonunu ve morfolojisini etkiler. Lazer ışını altında daha uzun süreler için metal partikül konsantrasyonunun artması beklenir; ancak metal partiküllerde yüksek oranda konsantre olan kolloiddeki ışık Emilimi nedeniyle doyabilir. Dahası, NP'ler, içinden geçen lazer ışığıyla daha fazla etkileşime girmeleri nedeniyle boyut ve şekil olarak değiştirilebilir (Abou El-Nour ve diğ., 2010). Elde edilen Ag NP'lerin üretiminde hem cihaz özellikleri sebebi ile hem de ışık Emilimi nedeniyle doyuma ulaşıldığı için konsantrasyonda belirli bir limitin üzerine çıkılamamıştır. Yeterli konsantrasyona erişilemediği içinde disk difüzyon testlerinde kayda değer inhibisyon bölgeleri elde edilememiştir. Kayda değer inhibisyon bölgeleri elde edilemediği için araştırma bulguları bölümünde deneysel verilere yer verilmemiştir. Sonuçların desteklenebilmesi için daha kapsamlı deneysel çalışmalar ile ele alınması ve tartışılması gerekmektedir. NP'lerin sentez yöntemlerinin ayrıntılı bir açıklaması tez kapsamı dışındadır; ancak ilgilenen okuyucu, nanoteknoloji bölümünde yer verilen referanslarda bu konuda geniş kapsamda bilgiye erişebilir.

Günümüzde, antibakteriyel özelliğe sahip yeni malzemelerin keşfi konusunda çalışmalar artmıştır. Bu kapsamda tercih edilen, insan sağlığı için toksik olmayan ve doğada bozunabilen maddelerdir (Kolan, 2015). NM'lerin toksisite profili, son zamanlarda dünya çapında oldukça talep gören bir araştırma alanıdır (Jeevanandam ve diğ., 2018). Çeşitli NP'lerin antibakteriyel etkileri hakkında birçok rapor vardır, ancak bazı raporlar birbiriyle çelişmektedir. Bu raporlar, NP toksisite mekanizmalarının çok karmaşık olduğunu ve çeşitli faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, NP'leri bakterileri öldürmek için kullanılmak üzere faydalı ve/veya faydasız NP'ler olarak sınıflandıramayız. NP'lerin antibakteriyel aktiviteleri iki ana faktöre bağlıdır: 1.) NP'lerin fizikokimyasal özellikleri ve 2.) Bakteri tipi. Bakteri ile ilgili özelliklerden birisi de üreme hızı ve büyüme hızının rolüdür. Hızlı büyüyen bakteriler, yavaş büyüyen bakterilerden antibiyotiklere ve NP'lere daha duyarlıdır (Hajipour ve diğ., 2012). Saf kültür ile uygun ortamların sağlanması durumunda çalışmada kullandığımız bakterilerin jenerasyon süreleri literatürde; *S. aureus* için yaklaşık 28-29 dakika (Willey ve diğ., 2014), *E. faecalis* için yaklaşık 26 dakika (URL-26), *E. coli* için yaklaşık 20 ila 30 dakika (Kaygusuz ve Töreci, 2011b, Madigan ve diğ., 2011, Willey ve diğ., 2014, Maresso, 2019), *P. aeruginosa* için yaklaşık 35 dakika olarak yer almaktadır (Willey ve diğ., 2014). Kullanılan bakterilerin jenerasyon süreleri birbirlerine yakın olduğu için duyarlılıklar arasındaki farklar için bu kapsamda bir değerlendirme yapılması ve sonuca bağlanması uygun görülmemiştir.

Soo-Hwan ve diğ., (2011) çalışmasında Gram pozitif (*S. aureus*) ve Gram negatif bakteri (*E. coli*) örnekleri ile çalışmış ve her iki bakteri türünün de Ag NP'lerin etkisi ile büyük ölçüde inhibe edildiği Ag NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin sıcaklık veya pH ile dalgalanmadığı bildirilmiştir. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvarlarının bileşimindeki yapısal farklılık nedeniyle, Ag NP'ler Gram pozitif bakterilerin büyümesi üzerinde önemli ölçüde daha az etkiye sahiptir (Franci ve diğ., 2015). Tez kapsamında; Gram pozitif (*S. aureus* (ATCC 29213), *E. faecalis* (ATCC 29212), Gram negatif (*E. coli* (ATCC 25922), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), bakteriler ile çalışılmıştır. Sıcaklık veya pH etkisinin Ag NP'lerin antibakteriyel aktivite üzerine etkisine çalışılmamıştır. Bu kapsamda literatür bilgisi olması ve ETT'lerin kullanımı esnasında vücut sıcaklığı baz alınması önemli etkidir. Deneysel çalışmalar için inkübasyonun vücut sıcaklığı civarında yapılması yeterli görülmüştür.



Farklı kullanım sıcaklığı olan materyaller için sıcaklık etkisi incelenebilir. Diğer bir değişken olan pH için ise yine aşırı asidik veya bazik ortamlarda kullanılan materyaller için çalışmalar yapılabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre Gram pozitif ve Gram negatif karşılaştırmasında ise genel olarak anlamlı bir fark olduğu söylenemez. Gram pozitif olarak *S. aureus* (ATCC 29213), Gram negatif olarak *E. coli* (ATCC 25922) ele alınıp sonuçları karşılaştırıldığında *S. aureus*'ta (ATCC 29213) oluşan inhibisyon bölgeleri birkaç oran dışında neredeyse bütün Ag NP boyutları için *E. coli*'ye (ATCC 25922) eşit veya büyüktür. Ancak Gram pozitif olan *E. faecalis* (ATCC 29212) ile Gram negatif olarak *E. coli* (ATCC 25922) ele alınıp sonuçları karşılaştırıldığında; *E. coli* inhibisyon bölgeleri birkaç istisna dışında önemli ölçüde daha geniştir. Bu sebeple; aynı Ag NP'lerin kullanıldığı deneysel çalışmalar için; Gram pozitif ve Gram negatif karşılaştırılması yerine bakteri türü temelli bir karşılaştırma yapılması daha uygundur.

Literatürde farklı disiplinlerde yapılan çalışmalar; Ag NP'lerin toksik etkisinin NP morfolojisi (boyutuna, konsantrasyonuna, şekline, kümelenmesine), uygulama metodu (amacına, fonksiyonuna, sıcaklık vd. parametreleri de içerecek şekilde), ve hedef organizma türü gibi parametrelere göre değiştiğini bildirmektedir (Yanık, 2019). Literatür taramasında ilk bakışta çalışmamıza yakın bir çalışma olarak görülen ve incelenen Zorba Aras, (2017) çalışmasında %1, %2, %5 ağırlık oranlarıyla hazırlanan Ag NP/PVC kompozitlerinin önemli enfeksiyöz suşlara karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitelerini karşılaştırılmış ve hem literatür araştırması hem de deneysel çalışmaları sonucunda Ag NP'lerin antibakteriyel etkilerinin hücre tipi, türü, Gram pozitif ve Gram negatif özellikleri ile değişiklik gösterebildiğini belirtmiştir. Çalışmamızın sonuçlarıyla desteklediğimiz bu önemli literatür katkısının yanında çalışmada Ag NP'lerin morfolojik özelliklerinin etkisinin göz ardı edilmesi ve incelenmemiş olması göze çarpmaktadır. Bu kapsamda çalışmamızla elde ettiğimiz antimikrobiyal hem de morfolojik özellikleri ortaya koyan özgün veriler farklı bileşimlerde hazırlanan Ag NP/PVC kompozitlerinin farklı suşlar üzerindeki etkisini belirlenebilmesi için oldukça önem arz etmektedir. Tez çalışması kapsamında elde ettiğimiz disk difüzyon testi sonuçları ve TEM incelemeleri Ag NP'lerin toksik etkisinin NP boyutu, konsantrasyon ve organizma türüne göre değiştiğini ortaya koymaktadır. Bu genel sonuç ile literatürü desteklemektedir.

Tez çalışması kapsamında uygulama metodu olarak tek yöntem üzerinden gidilmiştir. Gelecek çalışmalar kapsamında farklı yöntemler denenerek uygulama yöntemi etkisi tespit edilebilir. Günümüzde kullanılan yöntemlerden biri olan Ag NP'lerin sıklıkla yüzey aktif madde olarak kullanılan SDS (Sodyum Dodesil Sülfat) ile modifiye edilmesiyle türlerin çoğu için antibakteriyel aktivite önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Ancak vücut ile temas eden biyomalzemeler için SDS kullanımı toksik etkilere sebep olabileceğinden yaptığımız çalışmaya uygun değildir. Ag NP'ler ile modifiye edilmiş; yüzey aktif maddeler ve polimerler antibakteriyel aktivitelerde avantajlara sahiptir; ancak antibakteriyel etkileri tam olarak anlaşılmamıştır (Sharma ve diğ., 2009).

Ag NP'lerin etki mekanizmasının tanımlanması günümüzde biyomedikal araştırmalar için bir önceliktir. Ag NP'lerin yüksek düzeyde antibakteriyel etkisi geniş ölçüde tanımlanmış olmasına rağmen etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Franci ve diğ., 2015). Ag NP'ler antimikrobiyal potansiyellerini çok yönlü mekanizmalarla sergilerler. Ag NP'lerin mikrobiyal hücrelere yapışması, hücrelerin içine nüfuz etmesi, ROS ve serbest radikal üretimi ve mikrobiyal sinyal iletim yollarının modülasyonu, antimikrobiyal etkinin en belirgin modları olarak kabul edilmiştir (Dakal ve diğ., 2016). Aslında, morfolojik ve metabolik olarak farklı mikroorganizmalara karşı güçlü antibakteriyel ve geniş spektrumlu aktivite, NP'lerin mikroplarla etkileşime girdiği çok yönlü bir mekanizma ile ilişkili görünmektedir. Ayrıca, belirli yapıları ve bakteri yüzeyleriyle etkileşim kurmanın farklı modları, yararlanılması için benzersiz ve incelenmiş antibakteriyel bir mekanizma sunabilir (Franci ve diğ., 2015). Franci ve diğ., 2015'nin derlemesinde yaptıkları geniş çaplı literatür taramasında tez çalışmasında kullandığımız bakterileri de içerecek şekilde Ag NP'lerin bakteri ve biyofilmlere karşı etki mekanizmalarına ilişkin önemli bilgiler verilmektedir. Bu kapsamda çalışmada çeşitli kaynaklarda Ag NP'lerin *E. coli* üzerindeki etki mekanizması membran geçirgenliğinin ve solunumun değiştirilmesi, *E. faecalis* için hücre duvarı ve sitoplazma üzerindeki etkisi ile gerçekleştirilen değişiklik, *P. aeruginosa* için bakteri hücrelerinde geri dönüşü olmayan hasar, membran geçirgenliğinin ve solunumun değiştirilmesi, *S. aureus* için de bakteri hücrelerinde geri dönüşü olmayan hasar olarak bildirildiğine yer verilmektedir.

Sondi ve Salopek-Sondi (2004) Ag NP'lerin *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesi çalışılarak Gram negatif bakteriler için bir model olarak araştırılmıştır. Kullanılan Ag NP'lerin etkili bir bakteri öldürücü olduğu gösterilmiştir. Bu nano ölçekli malzemenin biyosidal etkisini incelemek için TEM ve GEM kullanılmıştır. Elde ettikleri veriler, *E. coli* hücrelerinin zarar gördüğünü, bakterinin hücre duvarında "çukurların" oluştuğunu, Ag NP'lerin ise bakteri zarında biriktiği tespit edilmiştir. Basit ve uygun maliyetli bir şekilde hazırlanabilen, toksik olmayan NM'lerin, yeni tip bakterisidal materyallerin formülasyonu için uygun olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar Rai ve diğ., 2009 makalesinde atfedilmiş ve desteklenmiştir. Bakterisidal etkinin Ag NP'lerin konsantrasyonu ile de doğrudan ilgili olduğu makalede mevcuttur. Çalışmamızda PVC matrisinde Ag NP ile oluşturulan nanokompozitlerin antibakteriyel etkinliği disk difüzyon yöntemi ile katı ortamda *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853'ya karşı test edildi. Elde edilen veriler NP'lerin antibakteriyel aktivitesi Ag NP konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Disk difüzyon test sonuçlarının yanında yapılan TEM incelemelerinde Referans PVC numunelerine ait yapılarda deniz kabuğu yüzeyine benzer kanallı ipliksi yapıların, damlacık şekilleri oluşturdukları ve bunların tekrarlaması ile ağsı yapı oluşturdukları görülmektedir. Boyuttan bağımsız olarak Ag NP'lerin %1'in altındaki katkılamalarında benzer morfolojiler gözlemlenmektedir. %1 ve üzerindeki katkılamalarda ise morfoloji Ag NP boyutu ve miktara bağlı olarak değişmektedir. Disk difüzyon sonuçları ile yan yana getirildiğinde inhibisyon bölgelerinin %1 üzerindeki Ag NP katkılaması ile gözlemlenmeye başlamasında Ag NP konsantrasyon ve boyutunun yanı sıra matris malzemesi üzerindeki morfoloji değişikliği sebebiyle de bağlantılı olduğu sonucu elde edilebilmektedir. Ag NP'lerin eşik değerin üzerinde çalışılan bütün bakteri hücreleri için sitotoksik olduğu bulunmuştur. Çalışılan numunelerde 2,5 nm'lik Ag NP içerikli numuneler haricinde %1 ve altındaki katkılamalarda inhibisyon bölgesi gözlemlenmediği için görsellerde yer verilmemiştir. 2,5 nm'lik Ag NP içerikli numunelere ait görüntülere ise EK-C'de yer verilmiştir. Ag NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin arkasındaki mekanizmanın, konsantrasyon ve boyut etkisi ile NP'lerin yüzey alanı hacim oranıyla ilişkili olduğu tespit edilmiş ve literatür ile desteklenmiştir. Çalışılan 4 farklı bakteri türü içinde en yüksek inhibisyon bölgeleri en küçük parçacık boyutuna sahip 2,5 nm Ag NP numunelerinde yakalanmıştır (Şekil 5.31.).

Ag NP'lerin *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesinin çalışıldığı Lok ve diğ., (2007) çalışmasında antibakteriyel aktivitelerin NP büyüklükleri ile ilgili olduğu daha küçük partiküllerin eşdeğer Ag kütle içeriği temelinde daha yüksek aktiviteye sahip olduğuna yer verilmiştir. Rai ve diğ., (2009) çalışmasında yer aldığı şekilde Ag NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin arkasındaki mekanizmanın, NP'lerin yüzey alanı hacim oranıyla ilişkili olduğu varsayılmıştır. Daha küçük boyutlu parçacıklar daha büyük yüzey alanı/hacim oranına ve dolayısıyla verimli antibakteriyel aktiviteye sahip olması gerekliydi. Tez çalışmasında elde edilen deneysel bulgular bu varsayımı desteklemektedir. Bunun yanında Morones ve diğ., (2005) çalışmasında 1-100 nm aralığındaki Ag NP'lerin çeşitli konsantrasyonlarda (0, 25, 50, 75 ve 100 µg/ml) 4 farklı Gram negatif bakteri türü üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Çalışmada ticari olarak temin edilebilen NP tozları ile *E. coli*, *V. cholerae*, *P. aeruginosa* ve *S. typhi* bakterileri kullanılmıştır. Çalışmalarının sonucu olarak, NP'lerin bakterisidal özelliklerinin boyuta bağlı olduğunu göstermektedir; çünkü bakterilerle doğrudan etkileşim gösteren tek NP grubunun 1-10 nm çapa sahip olduğu bilgisi verilmiştir. Ag NP'lerin Gram negatif bakterilere karşı temel olarak etki mekanizmalarını; 1-10 nm aralığındaki NP'lerin hücre zarının yüzeyine bağlandığı, geçirgenlik ve solunum gibi uygun işlevini büyük ölçüde bozduğu, bakterilerin içine nüfuz ederek, muhtemelen DNA gibi sülfür ve fosfor içeren yapılarla etkileşime girerek daha fazla hasara neden olabildikleri vurgusu yaparak açıklamışlardır. Bunun yanında Ag NP'lerin Ag iyonları salgılayabildikleri sıvı ortamda bakterisidal etkisine ek bir katkı sağlayabileceğini de belirtmişlerdir. Navarro ve diğ., (2008)'de 10 nm düzeyinde çapa sahip Ag NP'lerin kaplayacağı özgül yüzey alanının 9-11 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup> olarak verilmiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda *E. coli*, *P. aeruginosa* ile ilgili elde ettiğimiz verilerde Morones ve diğ., 2005'in çalışması ile uyumludur. Kullandığımız 20 nm altındaki NP grupları (2,5 nm ve 18 nm) diğerlerine oranla daha etkili antimikrobiyal etki göstermiştir. 4 farklı bakteri türü içinde 2,5 nm Ag NP numunelerin inhibisyon bölgelerinde önemli derecede artış mevcuttur (Şekil 5.31.). Daha küçük partiküllerin etkisinin daha yüksek olduğu genel sonucu çalışmamızla desteklenmektedir. Ancak bu genel sonucun dışına çıkan verilerde elde edilmiştir. Örneğin farklı konsantrasyonlarda Ag48-78'in Ag28-48'den daha etkili olduğu sonuçlar mevcuttur (Şekil 5.31.).

Kumari ve diğ., (2016) Ag NP antibakteriyel özelliklerini çalışmışlardır. Ag NP'lerin antibakteriyel etkinliği, disk difüzyon test yöntemi ile *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı test edilmiştir. Çalışmada kullanılan Ag NP'ler biyolojik yöntemle sentezlenmiştir.  $10^5$  CFU ml<sup>-1</sup> yoğunlukta agar plakasına sürme yöntemi ile ekim yapmak için gece boyunca büyütülen bakteri kültürü kullanılmıştır. Diskler farklı konsantrasyonlarda Ag NP süspansiyonu (5, 10, 20, 50, 100 ve 200 µg ml<sup>-1</sup>) ile emprenye edilmiştir. Ag NP'lerin haricinde pozitif (Kanamisin, 10 µg / disk) ve negatif kontrol (damıtılmış su) de kullanılmıştır. Çalışmada mikrobiyal kültür plakaları, 37 °C'de 18 ila 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnhibisyon bölgesi ölçümleri çift deneyin ortalama  $\pm$  Standart Sapma ile verilmiştir. Verilen sonuçlara göre farklı Ag NP konsantrasyonları ile inhibisyon bölgesinin çapında önemli bir fark gözlemlendi. Her iki patojen durumunda, Ag NP'lerin potansiyel aktivitesini 10 µg ml<sup>-1</sup> konsantrasyondan 200 µg ml<sup>-1</sup> konsantrasyona kadar sergilediği gözlemlendi. En yüksek konsantrasyondaki (200 µg ml<sup>-1</sup>) inhibisyon bölgesi her iki bakteri türü için de 15 mm'nin altındadır. Konsantrasyon artışı ile inhibisyon bölgelerinde artış mevcuttur; ancak çalışmada verilen grafikten elde edilen sonuçlar doğrultusunda; Ag NP'lerin *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri bakteri türüne göre değerlendirildiğinde bütün konsantrasyonlarda herhangi bir bakterinin lehine olmayacak şekilde  $\pm$  1 mm civarında fark mevcuttur. Bu kapsamda anlamlı bir fark mevcut değildir. Bunun sonucunda çalışmada kullanılan Ag NP'lerin *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı etkinliği mevcuttur ve birbirine oldukça yakındır denilebilir. Bu kapsamda Şekil 5.29.'da yer alan deneysel sonuçlarımız Kumari ve diğ., (2016)'daki çalışması ile yüksek uyum içerisindedir. Deneysel çalışmalarda kullanılan bütün Ag NP boyutları için her iki bakteri türü için de elde ettiğimiz en yüksek inhibisyon bölgesi çapı 13 mm olup Ag2,5/PVC70,00 kodlu %30 oranında 2,5 nm'lik Ag NP içeren numunelerde elde edilmiştir. Deneysel sonuçlarda; Kumari ve diğ., (2016)'da olduğu gibi konsantrasyon artışı ile inhibisyon bölgelerinde artış mevcuttur. Benzer şekilde; çalışmada verilen grafikten elde edilen sonuçlar doğrultusunda; Ag NP'lerin *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri bakteri türüne göre değerlendirildiğinde bütün konsantrasyonlarda herhangi bir bakterinin lehine olmayacak şekilde  $\pm$ 1 mm civarında fark mevcuttur. Kumari ve diğ., (2016); Ag NP'ler için çeşitli etki mekanizmaları önermiştir. 10 nm veya altındaki Ag NP'lerin, daha küçük partikül boyutu ve uygun hücre etkileşimi nedeniyle kendi başına aktivite sergilediği belirtilmektedir.

Oysa 20-80 nm Ag NP'lerin neden olduğu toksisite, hücre içinde Ag iyonlarının salınmasına bağlanmıştır. Ayrıca, Ag NP'ler, proteinlerin tiyol gruplarıyla reaksiyona girer ve DNA replikasyonunu engelleyerek bakteriyel inaktivasyona yol açar (Kumari ve diğ., 2016).

Numune özelliklerinin Ag NP'ler ile bakteri hücrelerinin etkileşiminin daha iyi anlaşılabilmesi için tez çalışması kapsamında zeta potansiyel ölçüm denemeleri yapılmıştır. Elde edilen deneysel verilerden örnekler bölüm 5.3.'te verilmiştir. Ancak hem Referans PVC numunelerinde hem de Ag NP katkılı örneklerde gerçekleştirilen tekrarlı denemelerde tekrarlar arasında tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Bu sebeple çalışmalar zeta potansiyel analizleri ile antibakteriyel özellikler arasında bir korelasyon ile sonuçlanamamıştır. Bununla birlikte, literatürdeki çalışmalarda zeta potansiyelleri her zaman bildirilmemiştir. Zeta potansiyelleri, pH'ın, çözeltinin iyonik mukavemetinin ve yüzey kaplamaların varlığı gibi opsiyonel durumlardan etkilenebilir. Ayrıca, çelişkili sonuçlarda bildirilmiştir. Bu nedenle, zeta potansiyeli ve NP-hücre etkileşimi arasındaki ilişki tam olarak açık ve net değildir. Zeta potansiyelinin numunenin konsantrasyonu, pH, ölçüm sıcaklığı ve dispersiyon ortamı bileşiminden önemli ölçüde etkilenen hassas bir ölçüm olması bu durumda olası etkindir (Dağlıoğlu ve Yılmaz, 2018).

Yakın zamanda yayınlanmış Anuj ve diğ., (2020) çalışmasında katyonik Ag NP'lerin varlığında bakteri boyutunun bakterilerin hayatta kalmaları ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmada *B. megaterium* MTCC7192 ve *S. aureus* MTCC 3160 bakterileri kullanılmıştır. Bakteri yüzey alanlarının nano Ag parçacıklarını öldürme kabiliyetini nasıl etkilediğine dair kesin moleküler mekanizmayı verilemese de katyonik nano Ag parçacıklarının; yüzey alanı daha küçük olana göre daha büyük bir yüzey alanına sahip olan bakterilerle daha verimli bir şekilde etkileşime girdiğini ve dolayısıyla farklı parçalanma paterni gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Yazarlar makalenin nano Ag'nin katyonik parçacıklarının varlığında bakteri hücre boyutunun hayatta kalmaları üzerindeki etkisine dair ilk rapor olduğunu ve bulgularının, nano Ag parçacıkların Gram pozitif bakterilerle bakteri boyutuna bağlı etkileşime girdiğini ortaya çıkardığını vurgulamışlardır.

NP sentezini kolaylaştırmak, çalışmalar genelinde sonuçları standartlaştırmak için çok önemlidir. Kontrollü yüzey özelliklerine sahip tek tip NP'lerin büyük ölçekli sentezi yüksek taleptir (Zhao ve diğ., 2019). Gelişim aşamasında olan ve aktif olarak kullanılan bütün üretim yöntemlerinde sınırlamaları giderebilmek için mümkün olduğunca saf ve katkısız üretim yapabilmek önemlidir. Dakal ve diğ., (2016) derleme çalışmasında Ag NP'lerin boyutunun azaltılmasının stabiliteelerini ve biyoyumluluklarını arttırdığı bulunmuştur ifadesi yer almaktadır. Ancak Ag NP'lerin boyutları azaldıkça aglomerasyon sorunu oluşma riski artmaktadır. Biyoyumluluğun arttığı hususundaki değerlendirme ye Dakal ve diğ., (2016) çalışmasında referans verdikleri 2 kaynaktan biri olan Soo-Hwan ve diğ., (2011) çalışmasında Ag NP'lerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel aktivitesi incelenmiştir. Ancak çalışmada biyoyumluluk ile ilgili doğrudan bir vurgulamaya rastlanılmamıştır. Diğer kaynak çalışma olan Kim ve diğ., (2005) yine *E. coli* ile çalışılmıştır. Bu kapsamda yapılacak değerlendirmelerin sadece bakteri çalışmaları değil in vivo insan çalışmaları ile birlikte ele alınması ve tartışılması gerekmektedir.

Ag NP'leri farklı boyut ve büyüklüklerde; küresel, disk, üçgen prizma, dört yüzlü, kübik, altıgen, sekizgen, çubuk, silindirik, lif, tel, plaka vb. farklı şekillerde üretilbilirler (Heredia, 2011, Yanık, 2019). Ancak Ag NP'lerin biyolojik aktivitesinin, partiküllerin şekli değişikçe nasıl değiştiği hakkında çok az şey bilinmektedir. Farklı şekillerdeki Ag NP'lerin bakterisit özellikleri üzerine yapılan çalışmalardan ilk ve en etkili karşılaştırmalı çalışmalardan olan Pal ve diğ., (2007) çalışmasında hem sıvı sistemlerde hem de agar plaklarda çalışmışlardır. *E. coli*'ye karşı farklı şekilli Ag NP'lerin antibakteriyel özelliklerini araştırıldığı çalışmada üçgen, küresel, çubuk şekilli Ag NP ile Ag<sup>+</sup> (AgNO<sub>3</sub> şeklinde) kullanılmıştır. En güçlü biyosidal etkiyi {111} temel kafes düzlemi ile kesilmiş üçgen gümüş nanoplakalar sergilemiştir. Çalışmanın bulguları, Ag NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin şekle bağlı olduğunu doğrulamıştır. Ticari olarak temin ettiğimiz Ag NP küresel formda oldukları hem ürün veri kataloglarında hem de yaptığımız TEM incelemesinde görülmüştür. Bu kapsamda bakterisidal etkiyi arttırmak için şekil etkisinden yararlanılabilir.

Farklı NP özelliklerinin bakteri hücreleri üzerindeki etkilerine ilişkin kapsamlı araştırmanın aksine, çok az çalışma pürüzlülüğün etkisini ele almıştır. NP'lerin pürüzlülüğü arttıkça, boyut ve yüzey alanı-kütle oranı, bakteriyel proteinlerin adsorpsiyonunu ve ardından bakteriyel yapışmada bir azalmayı teşvik edeceği Wang ve diğ., (2017) çalışmasında bildirilmiştir. Ancak artan yüzey pürüzlülüğü ile tutunma alanlarının artma durumu da gerçekleşebilmektedir. Yüzey pürüzlülüğü etkisi tez çalışması kapsamında ele alınmamıştır. Konu üzerinde kesin bir yorum yapılabilmesi için uygun numune tasarımları ile çalışma yapılması önerilmektedir.

Pasif malzeme yaklaşımları, nano yapıları, nano pürüzlendirmeyi ve yüzey desenlerini birleştirmiştir; bu, ıslanmayı, bakteri yapışmasını ve mukus salgılarının toplanmasını azaltmak için hidrofobikliğe sahip yapışkan olmayan bir yüzeyle sonuçlanır. Pasif yaklaşımlar, bazı aktif antimikrobiyal malzemelerin dozajı veya sızması ile ilgili potansiyel endişelere göre avantajlı olan, bakteriyel yapışmayı azaltır ve biyofilm oluşumu olasılığını azaltır. Aksine, hazırlanan aktif antimikrobiyal yüzeylere dahil edilmiş antibiyotikler, antimikrobiyal peptidler, antimikrobiyal metaller veya fotokatalizörler bakterilere doğrudan bir saldırı ile biyosidal aktivite sağlar. İdeal olarak, bu pasif ve aktif stratejilerin her birinden bir kombinasyon yaklaşımı daha üstün olacak, bakteriyel yapışmaya sınırlamalar getirecek ve aynı anda biyosidal aktivite sağlayacaktır (Barnes ve diğ., 2019). Yapılan çalışmada Ag NP'ler pasif yaklaşımlarda yer alan nano-mikro desenleme ile desteklenerek belirli bir düzende dizilim sağlanarak antibakteriyel aktivite etkisi değerlendirilebilir. Bu kapsamda ilk yapışmayı önleyen ve yapışmayı aşan herhangi bir bakteriyi sonlandıran aktif bir yüzey eldesi ile önemli gelişmeler sağlanabilecektir. Bunun yanında pasif yüzey katkısı ile, başarı için gereken aktif dozaj miktarını azaltarak hasta güvenliğini artırabilir (Barnes ve diğ., 2019).

Şimdiye kadar, biyopolimerler kullanılarak Ag NP'lerin stabilizasyonu üzerine yapılan araştırmalar, biyopolimerleri kaplama ajanları olarak kullanılarak net bir stabilizasyon mekanizması oluşturmak için yeterince verimli sonuçlanmamıştır (Calderón-Jiménez ve diğ., 2017). Ancak bu kapsamda çalışılarak PVC yerine çeşitli biyopolimerler kullanılarak farklı uygulamalar için biyoyumluluğu yüksek Ag NP içerikli nanokompozitler hazırlanabilir. Kullanılabilecek biyopolimer türüne göre biyoaktif, biyoinert veya biyobozunur ürünler üretilebilir.



Ag NP'lerin yara iyileştirme yetenekleri kanıtlanmıştır ve geleneksel tedavilerden daha iyi olduğu bulunmuştur, bu da ürünler içinde Ag NP'lerden daha fazla yararlanımı teşvik etmektedir (Johnston ve diğ., 2010). Bu kapsamda değerlendirildiğinde uygun proses ve katkı miktarı ile üretilebilecek Ag NP katkılı ETT'lerin antibakteriyel özelliklerinin yanında yara iyileştirme yetenekleri ile de fayda sağlama potansiyeli mevcut olacaktır. Bunun yanında çalışmamızla ortak noktaları olan Ag NP'lerin çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı bakterisidal etkisinin çalışıldığı Lara ve diğ., (2010) bu partiküllerin ilaca dirençli mikrobiyal enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi için bir seçenek olup olmadığı konusu da tartışmış ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki çalışmalar günümüzde de güncelliğini korumaktadır. Bunun yanında Ag'nin diğer metal partiküllere toksisitesi ile ilgili bulguların uygulanabilirliği şu anda belirsizdir, çünkü diğer metal partiküllerine yönelik araştırmalar şu anda eksiktir ve gelecekte dikkate alınması gerekir. Bu önemlidir; çünkü farklı partiküller farklı yerlerde veya farklı mekanizmalarla toksisite ortaya çıkarabilir ve bu nedenle belirli özelliklerin (kompozisyon ve boyut gibi) toksik potansiyellerine katkısı dikkate alınmalıdır (Johnston ve diğ., 2010). Bimetalik nanoalaşımın sinerjik özellikler gösterebilir ve aynı boyuttaki ilgili metal kümelerinden oldukça farklı yapılara ve özelliklere sahip olabilmektedirler (Ferrando ve diğ., 2008, Arslan ve Sargın, 2018). Metalik NP'lerin dışında bazı polimerik NP'lerin, önemli çalışma odaklarından biri olan çoklu ilaca dirençli mikroplar dahil olmak üzere çeşitli bakteri türlerini in vitro inhibe ettiği literatürde bildirilmektedir (Chen ve diğ., 2014). Çalışmada ticari ETT'lerin üretimi için kullanılmıştır. PVC tek başına antibakteriyel özelliklere sahip değildir. Gelecek çalışmalar için PVC yerine antibakteriyel özelliklere sahip polimerik NP'ler; Ag Np ile desteklenerek daha da güçlendirilmiş antibakteriyel özelliklere sahip üretilebilir. Bunun yanında bireysel polimer zinciri ile karşılaştırıldığında güncel çalışma konularından olan kendinden montajlı polimerik nanoyapılar, antibakteriyel etkinliği önemli ölçüde artırabilir. Genel olarak, NP'lerin biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği, in vivo biyomedikal uygulamalar için önemli konulardır. İyi tasarlanmış, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir polimerik yapılar kullanılarak Ag Np'lerin ve diğer konjuge antibakteriyel ajanların sitotoksitesini azaltılabilir (Chen ve diğ., 2014).

Ag NP'lerin kullanımının gün geçtikçe yaygınlaşmasının bir sonucu olarak NP'lerin havada, suda ve toprakta birikeceği öngörülmektedir (Yanık, 2019). NP'lerin insan sağlığı üzerindeki, özellikle de solunum etkileri üzerindeki etkisi üzerine yapılan araştırmalar halen devam etmektedir (Schuler, 2005). Mevcut çalışmalar inhalasyondan sonra Ag NP'lerin doku dağılımına odaklanmaktadır (Johnston ve diğ., 2010). NP'lerin biyolojik aktivitesindeki artış faydalı, zararlı veya her ikisi olabilir. Birçok NP cilde, akciğerlere ve beyne erişim sağlayacak kadar küçüktür. Şu anda, NP'lerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir, bu konuyu ele almak için çalışmalar yapılmaya devam edilmelidir (Sharma ve diğ., 2009). Solunum sistemi, solunan partiküller için giriş kapısı olmasının yanı sıra, tüm kardiyak çıktıyı alması nedeniyle NP'lerin potansiyel toksisitesi için benzersiz bir hedefi temsil eder (Khan ve diğ., 2019). Canlı sistemlerdeki nano boyutlu parçacıkların bazı akut toksik etkilerini bulunduğunu ortaya koyan araştırma sonuçlarının mevcut olduğu bildirilmiştir (Jeevanandam ve diğ., 2018). Bunun yanında Ag NP ile ilgili çoğu çalışmada toksik bulgular olmadığına yer verilmiştir (Rai ve diğ., 2009). NP'ler biyolojik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak nanobiyoteknolojinin hızlı ilerlemesine ve erken kabul edilmesine rağmen, çevrede insanlarda çeşitli konsantrasyon seviyelerinde uzun süre maruz kalmaya bağlı olumsuz sağlık etkileri potansiyeli henüz belirlenmemiştir (Khan ve diğ., 2019). Tüketici ürünlerinde Ag NP'lerin artan kullanımı, çevreye salınımını artıracak ve bu nedenle parçacıklarla ilişkili daha detaylı çevresel risk değerlendirilmesi gerektirecektir (Sharma ve diğ., 2009). Ag NP içeren ürünlerin dermal toksisitesini değerlendirmek, hastalara güvenli bir şekilde uygulanmalarını sağlamak için bir risk-fayda analizi içermelidir (Johnston ve diğ., 2010). Toksisitenin daha detaylı belirlenebilmesi için birçok deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır (Rai ve diğ., 2009). Öte yandan, insan hücrelerinin Ag NP'lere maruz kalması, insan hücrelerinde hücre tipine bağlı olarak sitotoksosite, genotoksosite ve enflamatuvar yanıtı indükler. Bu, terapötik ve ilaç dağıtımında Ag NP'lerin kullanımı ile ilgili endişelere yol açmıştır (Dakal ve diğ., 2016). Ancak direk tedavi için kullanılacak Ag NP'ler için doz ve hücre alım toksisite mekanizmasında anahtar faktörlerdir çünkü uygulanan ve iletilen dozlar mutlaka aynı değildir; uygulanan doz genellikle hücre ortamında kültür ortamı kütlesi, birikmiş kütle ve içselleştirilmiş kütle arasında seyreltilir. Tedaviden sonraki 24 saat içinde akut tepkinin toksikolojik testlerinde her zaman tespit edilmez.

Bu nedenle, daha eksiksiz bir nanotoksikolojik çalışmada, biyolojik etkiyi anlamak için uzun ve kısa vadeli testlerin yapılması gerektiği belirtilmektedir (Silva ve diğ., 2017). Araştırmacıların çalışmalarında kullandıkları yüksek dozlara tüketici ve mesleki ortamlarda insanlar tarafından rastlanma ihtimalinin düşük olduğu göz ardı edilmemelidir. Uygun maruziyet konsantrasyonlarının ne olduğunu belirlemek için, beklenen insan maruziyeti seviyeleri hakkında daha fazla bilgi gereklidir. Farklı araştırmacılar tarafından geniş çaplı partikül konsantrasyonlarının kullanılması, farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmayı da zorlaştırmaktadır. Bunun üstesinden gelmek için, farklı modellerdeki partiküllerin toksisitesini karşılaştırmak için rutin olarak kullanılabilir düzenleyici toksisite markörlerinin veya eşik dozlarının kullanımını tanıtmak ve farklı partiküller tarafından sergilenen toksisiteyi karşılaştırmak gerekebilir. Bunu başarmak için, doz-yanıt araştırmaları gerekli olacaktır ve bu, düşük konsantrasyonlarda NP'lerin koruyucu tepkilere aracılık edebildiği, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda toksik yanıtların belirgin hale geldiği bilgisi nedeniyle de ilgilidir (Johnston ve diğ., 2010). Bunun yanında karşılaştırmalı toksisite testlerinde aynı özelliklere sahip standartlaştırılmış Ag NP'lerin kullanıldığı etki mekanizmaları ile ilgili çalışmalar, bu sorunları anlamak için gereklidir; çünkü Ag NP'lerin antimikrobiyal veya antimikrobiyal olmayan etkilerinin altında yatan etki mekanizmaları oldukça fazla çelişkilidir (Silva ve diğ., 2017). İleriye dönük olarak biyolojik dağılım, klirens ve toksisitenin dikkate alınması, farklı uygulamalarda NP'lerin tasarımına rehberlik etmelidir. NP'ler tasarlanırken ele alınan biyolojik sistemin net bir odağı, süreçte en başta gelmelidir. Yeni uygulamalar için, biyolojik olarak parçalanabilir NP'lerin geliştirilmesi önemlidir. NP toksisitesini azaltılması noktasında, böbreklerden temizlenebilir NP'lerin geliştirilmesi kritik öneme sahip olacaktır (Zhao ve diğ., 2019).

Hücrelere maruz kalan partikül konsantrasyonunun en iyi nasıl ifade edileceği tartışma konusudur; ancak genel olarak farklı araştırmacılar tarafından gerekli görüldüğünde uygulanan kütle, partikül boyutu, sayısı ve yüzey alanı gibi faktörler değerlendirilmektedir (Johnston ve diğ., 2010). Şu anda, NP'lerin dağılımını içeren süreçlerin tasarımı, temelde temel ve kapsamlı bir anlayışa dayanmamaktadır. Bu, yeni bir ürünü kısa bir süre içinde piyasaya sürmenin önünde büyük bir engel oluşturmaktadır. Hızla değişen bir pazarda, bu tür süreçlerin tasarımı hızlı bir şekilde

uygulanmalı ve sağlık, güvenlik ve evre sorunları açısından sıkı kalite standartlarını karşılayan gelişmiş ve öngörülebilir parçacık formlarının üretilmesi sağlanmalıdır (Gündoğdu ve Jenneson, 2008).

Çalışma doğrultusunda retilbilecek olası ticari ürünlerin piyasaya sürülmesinden önce NP'lerin olası yan etkileri ve optimum üretim koşulları ile ilgili çalışmaların daha detaylı çalışması gerekmektedir. Ag NP'lerin ticari ürünlerde kullanılmasının yaygınlaşması sonucu olarak, gelecekte çevreye en çok salınan NP'lerden biri olabileceği düşünülmektedir. Ticari rnler ile Ag NP'lerin kullanımının giderek yaygınlaşmasının bir sonucu olarak NP'lerin havada, suda ve toprakta birikeceği öngörülmektedir. İnsanlarda beslenme yolu ile alıma kaynaklık eden; Ag NP'lerin bitkiler tarafından alınımı, birikimi ve toksisitesi ile programlı hücre ölümünü uyarma etkisi çalışmaları gündemdedir (Yanık, 2019). Bu kapsamda da hem araştırmacıların hem de yöneticilerin tedbir, öngörü ve çalışmaları önemlidir.

NP'lerin antibakteriyel aktivitesinin birkaç yönünde (rneğin biyofilmler için) iyi korelasyon eğilimleri olmasına rağmen, bireysel çalışmaları genelleştirmek zordur. Bunun başlıca nedeni, araştırmacıların çoğunun, spesifik, istenen NP'leri veya bakterileri hedeflemek yerine, mevcut NP'lere ve bakterilere dayalı deneyler yapmaları gerçeğidir. Genellikle yetersiz tanımlanmış ve karakterize edilmiş NP'ler kullanılır ve bu nedenle temel fizikokimyasal özelliklerle korelasyon mümkün değildir (Hajipour ve diğ., 2012). Klasik tekniklerin rutin kullanımına rağmen analitik yöntemler kullanılarak Ag NP'lerin karakterizasyonu için standart bir iş akışı yoktur. Bu nedenle farklı yayınlarmın sonuçlarını karşılaştırmak zordur (Silva ve diğ., 2017). Gerçek zamanlı ölçeklerde in vivo olarak parçacık etkileşimlerini gözlemlemede ilerleme kaydetmek için Ag NP'lerin taşınmasını ölçen teknikler gereklidir (Sharma ve diğ., 2009).

## 7. KAYNAKLAR

Abbaszadegan A., Ghahramani Y., Gholami A., Hemmateenejad B., Dorostkar S., Nabavizadeh M., Sharghi H., The Effect of Charge at the Surface of Silver Nanoparticles on Antimicrobial Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria: A Preliminary Study, *Journal of Nanomaterials*, 2015, **2015**:720654, 1-8, doi: 10.1155/2015/720654.

Abdulrahman H., Misba L., Ahmad S., Khan A. U., Curcumin Induced Photodynamic Therapy Mediated Suppression of Quorum Sensing Pathway of *Pseudomonas aeruginosa*: An Approach to Inhibit Biofilm In Vitro, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2020, **30**:101645, 1-7, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101645.

Abou El-Nour K. M. M., Eftaiha A., Al-Warthan A., Ammar R. A. A., Synthesis and Applications of Silver Nanoparticles, *Arabian Journal of Chemistry*, 2010, **3**(3), 135-140, doi:10.1016/j.arabjc.2010.04.008.

Abu El-Wafa W. M., Ahmed R. H., Ramadan M. A.-H., Synergistic Effects of Pomegranate and Rosemary Extracts in Combination with Antibiotics Against Antibiotic Resistance and Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa*, *Brazilian Journal of Microbiology*, 2020, **51**(3), 1079-1092, doi:10.1007/s42770-020-00284-3.

Agrahari V., Agrahari V., Facilitating the Translation of Nanomedicines to A Clinical Product: Challenges and Opportunities, *Drug Discovery Today*, 2018, **23**(5), 974-991, doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.047.

Aguilar Z. P., *Nanomaterials for Medical Applications*, Elsevier, ISBN: 978-0-12-385089-8, USA, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-385089-8.00003-0.

Ahmadizadeh C., & Pashazadeh M., Comparison of Two Disk Diffusion and E-test Methods in Determining Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Strains in Isolated Burn Infections of Ahvaz City, *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2020, **19**(4), 646-651, doi:10.3329/bjms.v19i4.46620.

Alharbi K. K., Al-sheikh Y. A., Role and Implications of Nanodiagnostics in The Changing Trends of Clinical Diagnosis, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2014, **21**(2), 109-117, doi:10.1016/j.sjbs.2013.11.001.

Ali L., Goraya M. U., Arafat Y., Ajmal M., Chen J. L., Yu D., Molecular Mechanism of Quorum-Sensing in *Enterococcus faecalis*: Its Role in Virulence and Therapeutic Approaches, *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, **18**(5):960, 1-19, doi: 10.3390/ijms18050960.

Alkan A., Enerji Dağılım X-Işını Spektrometresi (EDX), 22. *Ulusal Elektronik Mikroskopik Kongresi EMK 2015*, İstanbul Sabancı Üniversitesi Kampüsü / İstanbul, Türkiye, 2-4 Eylül 2015.

Allesen-Holm M., Barken K. B., Yang L., Klausen M., Webb J. S., Kjelleberg S., Molin S., Givskov M., Tolker-Nielsen T., A Characterization of DNA Release in *Pseudomonas aeruginosa* Cultures and Biofilms, *Molecular Microbiology*, 2006, **59**(4), 1114-1128, doi:10.1111/j.1365-2958.2005.05008.x.

Allo B. A., Costa D. O., Dixon S. J., Mequanint K., Rizkalla A. S., Bioactive and Biodegradable Nanocomposites and Hybrid Biomaterials for Bone Regeneration, *Journal of Functional Biomaterials*, 2012, **3**(2), 432-463, doi:10.3390/jfb3020432.

Alp Meşe E., Altun D., Aydın A., Hekimoğlu C. H., Batır E., Yıldırım Gözel E., Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2018, *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı*, 1-43, 2019.

Alt V., Bechert T., Steinrücke P., Wagener M., Seidel P., Dingeldein E., Domann E., Schnettler R., An In Vitro Assessment of The Antibacterial Properties and Cytotoxicity of Nanoparticulate Silver Bone Cement, *Biomaterials*, 2004, **25**(18), 4383-4391, doi:10.1016/j.biomaterials.2003.10.078.

Amin M., Rowley-Neale S., Shalamanova L., Lynch S., Wilson-Nieuwenhuis J. T., El Mohtadi M., Banks C. E., Whitehead, K. A., Molybdenum Disulfide Surfaces to Reduce *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, **12**(18), 21057-21069, doi:10.1021/acsami.0c02278.

Andrewes F. W., Horder, T. J., A Study of The Streptococci Pathogenic for Man, *The Lancet*, 1906, **168**(4333), 708-713, doi: 10.5555/URI:PII:S0140 67360 1315386.

Andsoy I. I., Kalp Damar Cerrahisinde Antibakteriyel Özellikli (Triclosan Kaplı) Sütür Materyali Kullanımının Cerrahi Alan Enfeksiyonuna Etkisi, Doktora Tezi, T.C. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010, 267535.

Anuj S. A., Gajera H. P., Hirpara D. G., Golakiya B. A., The Impact of Bacterial Size on Their Survival in The Presence of Cationic Particles of Nano-Silver, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2020, **61**:126517, 1-7, doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126517.

Aras M., Kayahan E., Candan L., Gündoğdu Ö., The Determination of The Welding Process Parameters by Laser on Ti6Al4V Alloy, *International Advanced Researches Engineering Congress-2017 (IAREC 2017)*, Osmaniye, Türkiye, 16-18 Kasım 2017.

Aras M., Ni<sub>1-x</sub>Zn<sub>x</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Yapısındaki Miknatisların Toz Metalurjisi Yöntemiyle Üretimi; Manyetik ve Karakteristik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Makine Mühendisliği Anabilim Dalı, Edirne, 2013, 346477.

Arias C. A., Murray B. E., 201 *Enterococcus* Species, *Streptococcus bovis* Group, and *Leuconostoc* Species, Editors: Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R., Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7<sup>th</sup> Edition, Churchill Livingstone Elsevier, ISBN: 978-0-4430-6839-3, Philadelphia, United States of America, 2643-2654, 2010.

Arslan G., Sargin İ., 3.2 Metal ve Alaşım Nanopartiküller, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 154-164, 2018.

Ashik U. P. M., Kudo S., Hayashi J.-i., Chapter 2 An Overview of Metal Oxide Nanostructures, Editors: Mohan Bhagyaraj S., Oluwafemi O. S., Kalarikkal N., Thomas S., *Synthesis of Inorganic Nanomaterials Advances and Key Technologies*, Woodhead Publishing, Elsevier, ISBN: 978-0-08-101976-4 (e-book), United Kingdom, 19-57, 2018, doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00002-6.

Aydın M., Bölüm II Bakteriyoloji Konu 62 Anaerop Bakteriler ve Anaerobizm, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 569-576, 2004.

Azam M. W., Khan A. U., Updates on The Pathogenicity Status of *Pseudomonas aeruginosa*, *Drug Discovery Today*, 2019, **24**(1), 350-359, doi:10.1016/j.drudis.2018.07.003.

Baker, S. M., McLachlan, J. B., Morici, L. A., Immunological Considerations in The Development of *Pseudomonas aeruginosa* Vaccines, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, **16**(2), 412-418, doi:10.1080/21645515.2019.1650999.

Balaban M., 1.4 Nanometroloji, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 47-58, 2018.

Barlaam A., Parisi A., Spinelli E., Caruso M., Taranto P. D., Normanno G., Global Emergence of Colistin-Resistant *Escherichia coli* in Food Chains and Associated Food Safety Implications: A Review, *Journal of Food Protection*, 2019, **82**(8), 1440-1448, doi:10.4315/0362-028x.jfp-19-116.

Barnes M., Feit C., Grant T.-A., Brisbois E. J., Antimicrobial Polymer Modifications to Reduce Microbial Bioburden on Endotracheal Tubes and Ventilator Associated Pneumonia, *Acta Biomaterialia*, 2019, **91**, 220-234, doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.042.

Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B., How to Manage *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Drugs in Context*, 2018, **7**:212527, 1-18, doi: 10.7573/dic.212527.

Baylan O., Erdoğan Ö., *Burton Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji*, 10. Baskı, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2016.

Baysal B., Bölüm II Bakterioloji Konu 48 *Escherichia Coli*, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 453-460, 2004.

Beganovic M., Luther M. K., Rice L. B., Arias C. A., Rybak M. J., LaPlante K. L., A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis, *Clinical Infectious Diseases*, 2018, **67**(2), 303-309, doi:10.1093/cid/ciy064.

Bhatia M. S., *Principles of Microbiology*, 1<sup>st</sup> Edition, Indramani Pandey for Swastik Publishers & Distributors, ISBN: 978-81-89981-27-3, Delhi, India, 2009.

Bielecki T. M., Gazdzik T. S., Arendt J., Szczepanski T., Król W., Wielkoszynski T., Antibacterial Effect of Autologous Platelet Gel Enriched with Growth Factors and Other Active Substances, *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)*, 2007, **89-B**(3), 417-420, doi:10.1302/0301-620x.89b3.18491.

Biswal B. K., El Sadany M., Kumari D., Sagar P., Singhal N. K., Sharma S., Stobdan T., Shanmugam V., Twin Function of Zein-Zinc Coordination Complex: Wheat Nutrient Enrichment and Nanoshield Against Pathogenic Infection, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, **6**(5), 5877-5887, doi:10.1021/acssuschemeng.7b04174.

Blattner F. R., Plunkett III G., Bloch C. A., Perna N. T., Burland V., Riley M., Collado-Vides J., Glasner J. D., Rode C. K., Mayhew G. F., Gregor J., Davis N. W., Kirkpatrick H. A., Goeden M. A., Rose D. J., Mau B., Shao Y., The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12, *Science*, 1997, **277**(5331), 1453-1462, doi: 10.1126/science.277.5331.1453.

Boca G. D., 1.5 Nanoteknolojinin Etkisi, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 59-72, 2018.

Bolocan A. S., Upadrasta A., Bettio P. H. A., Clooney A. G., Draper L. A., Ross R. P., Hill C., Evaluation of Phage Therapy in The Context of *Enterococcus faecalis* and Its Associated Diseases, *Viruses*, 2019, **11**(4):366, 1-18, doi: 10.3390/v11040366.

Bose T., Latawiec D., Mondal P. P., Mandal S., Overview of Nano-Drugs Characteristics for Clinical Application: The Journey From The Entry to The Exit Point, *Journal of Nanoparticle Research*, 2014, **16**(8):2527, 1-25, doi: 10.1007/s11051-014-2527-7.

Bozkurt H., Bölüm I Genel ve Temel Mikrobiyoloji Konu 9 Mikroorganizmaların Üretilmesi İçin Besiyerleri ve Diğer Ortamlar, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Aydın M., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 79-84, 2004.



Breidenstein E. B. M., Fuente-Núñez C. D. L, Hancock R. E. W., *Pseudomonas aeruginosa*: All Roads Lead to Resistance, *Trends in Microbiology*, 2011, **19**(8), 419-426, doi:10.1016/j.tim.2011.04.005.

Brown J. H., The Use of Blood Agar for The Study of Streptococci, *Monographs of The Rockefeller Institute for Medical Research*, New York, 1919.

Bulun G., 3d-Geçiş Metali Ni Katkılı  $Zn_{1-x}Ni_xO$  ve 4f-Lântanit Gd Katkılı  $Zn_{1-x}Gd_xO$  Bileşiklerinin Yapısal ve Manyetik Özellikleri, Doktora Tezi, T.C. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Adana, 2010, 256531.

Bulut A., Şengül H., Sağlık Hukuku Yönünden Hastane Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi, *Journal of Social and Humanities Sciences Research*, 2018, **5**(17), 275-283.

Buzea C., Pacheco I. I., Robbie, K., Nanomaterials and Nanoparticles: Sources and Toxicity, *Biointerphases*, 2007, **2**(4), MR17-MR71, doi:10.1116/1.2815690.

Calderón-Jiménez B., Johnson M. E., Bustos A. R. M., Murphy K. E., Winchester M. R., Baudrit J. R. V., Silver Nanoparticles: Technological Advances, Societal Impacts, and Metrological Challenges, *Frontiers in Chemistry*, 2017, **5**:6, 1-26, doi: 10.3389/fchem.2017.00006.

Callister W. D., Rethwisch D. G., *Materials Science and Engineering : An Introduction*, 9<sup>th</sup> Edition, Wiley, ISBN: 978-1-118-32457-8, United States of America, 2014.

Cansız E. İ., Kırmusaoğlu S., Nanoteknolojide Nano Gümüşün Antibakteriyel Özelliği, *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2018, **1**, 119-130.

Caprioli A., Morabito S., Brugère H., Oswald E., Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: Emerging Issues on Virulence and Modes of Transmission, *Veterinary Research*, 2005, **36**(3), 289-311, doi:10.1051/vetres:2005002.

Carroll K. C., (Çeviren: Yenen O. Ş.), Section III Bacteriology Chapter 13 The Staphylococci, (Çev. Bölüm III Bakteriyoloji Konu 13 Stafilokoklar), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange®, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 199-208, (Çev. 199-208), 2013a, (Çev. 2014).

Carroll K. C., (Çeviren: Gür D.), Section III Bacteriology Chapter 14 The Streptococci, Enterococci and Related Genera, (Çev. Bölüm III Bakteriyoloji Konu 14 Streptokoklar), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange®, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9),

New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 209-228, (Çev. 209-228), 2013b, (Çev. 2014).

Carroll K. C., (Çeviren: Yenen O. Ş.), Section III Bacteriology Chapter 9 Pathogenesis of Bacterial Infection, (Çev. Bölüm III Bakteriyoloji Konu 9 Bakteri Enfeksiyonu Patogenezi), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange®, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 149-164, (Çev. 149-164), 2013c, (Çev. 2014).

Carroll K. C., (Çeviren: Gür D.), Section III Bacteriology Chapter 16 Pseudomonads Acinetobacters, and Uncommon Gram-Negative Bacteria, (Çev. Bölüm III Bakteriyoloji Konu 16 Pseudomonas'lar Acinetobacter'ler ve Ender Gram Negatif Bakteriler), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange®, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 245-254, (Çev. 245-254), 2013d, (Çev. 2014).

Casals E., Casals G., Puentes V., Rosenholm J. M., 1 Biodistribution, Excretion, and Toxicity of Inorganic Nanoparticles, Editors: Cui W., Zhao X., *Theranostic Bionanomaterials*, Matthew Deans, Elsevier, ISBN: 978-0-12-815341-3, India, 3-26, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-815341-3.00001-8.

Cengiz A. T., Bölüm I Genel ve Temel Mikrobiyoloji Konu 1 Tıp ve Dış Hekimliği Mikrobiyolojisine Giriş, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Aydın M., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 3-16, 2004a.

Cengiz A. T., Bölüm II Bakteriyoloji Konu 37 *Streptococcus*, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 361-374, 2004c.

Cengiz S. A., Bölüm I Genel ve Temel Mikrobiyoloji Konu 7 Mikrobiyolojide Boyama Yöntemleri, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Aydın M., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 57-66, 2004b.

Cengiz S. A., Cengiz A. T., Bölüm II Bakteriyoloji Konu 35 *Staphylococcus*, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tıp ve Dış Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 343-350, 2004.

Chambers H., The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*?, *Emerging Infectious Diseases*, 2001, **7**(2), 178-182, doi:10.3201/eid0702.010204.

Cheeseman S., Christofferson A. J., Kariuki R., Cozzolino D., Daeneke T., Crawford, R. J., Truong V. K., Chapman J., Elbourne A., Antimicrobial Metal Nanomaterials: From Passive to Stimuli-Activated Applications, *Advanced Science*, 2020, **7**(10):1902913, 1-35, doi: 10.1002/advs.201902913.

Chen D., Yu M., Zhu M., Qi S., Fu J., Carbonyl Iron Powder Surface Modification of Magnetorheological Elastomers for Vibration Absorbing Application, *Smart Materials and Structures*, 2016, **25**(11):115005, 1-9, doi: 10.1088/0964-1726/25/11/115005.

Chen J., Wang F., Liu Q., Du J., Antibacterial Polymeric Nanostructures for Biomedical Applications, *Chem. Commun.*, 2014, **50**(93), 14482-14493, doi:10.1039/c4cc03001j.

Chen X., Schluesener H. J., Nanosilver: A Nanoproduct in Medical Application, *Toxicology Letters*, 2008, **176**(1), 1-12, doi: 10.1016/j.toxlet.2007.10.004.

Choi J., Wang N. S., 13 Nanoparticles in Biomedical Applications and Their Safety Concerns, Editor: Fazel-Rezai R., *Biomedical Engineering - From Theory to Applications*, 1st Edition, InTech Open Access Publisher, ISBN: 978-953-51-4446-5 (e-book), Croatia, 2011, doi: 10.5772/18452.

Choi Y., Baker J. R., Jr., 31 Nanoparticles in Medical Diagnostics and Therapeutics, Editor: Vo-Dinh T., *Nanotechnology in Biology and Medicine Methods, Devices, and Applications*, CRC Press-Taylor & Francis Group, ISBN-13: 978-0-8493-2949-4, Boca Raton, United States of America, 2007.

Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E., Rapid and Simple Determination of The *Escherichia coli* Phylogenetic Group, *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, **66**(10), 4555-4558, doi:10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.

Clermont O., Gordon D., Denamur E., Guide to The Various Phylogenetic Classification Schemes for *Escherichia coli* and The Correspondence Among Schemes, *Microbiology*, 2015, **161**(5), 980-988, doi:10.1099/mic.0.000063.

Coggan K. A., Wolfgang M. C., Global Regulatory Pathways and Cross-Talk Control *Pseudomonas aeruginosa* Environmental Lifestyle and Virulence Phenotype, *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2012, **14**(2), 47-70.

Corbett J. C. W., McNeil-Watson F., Jack R. O., Howarth M., Measuring Surface Zeta Potential Using Phase Analysis Light Scattering in A Simple Dip Cell Arrangement, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2012, **396**, 169-176, doi:10.1016/j.colsurfa.2011.12.065.

Croxen M. A., Finlay B. B., Molecular Mechanisms of *Escherichia coli* Pathogenicity, *Nature Reviews Microbiology*, 2009, **8**(1), 26-38, doi:10.1038/nrmicro2265.

Cui L., Chen P., Chen S., Yuan Z., Yu C., Ren B., Zhang K., In Situ Study of The Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Silver Nanoparticles by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, *Analytical Chemistry*, 2013, **85**(11), 5436-5443, doi:10.1021/ac400245j.

Curran B., Jonas D., Grundmann H., Pitt T., Dowson C. G., Development of A Multilocus Sequence Typing Scheme for The Opportunistic Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*, *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, **42**(12), 5644-5649, doi:10.1128/jcm.42.12.5644-5649.2004.

Çıracı S., Gülseren O., Akkaya E., Arıkan S., Dağ Ö., Erkoç Ş., Hakioglu T., Oral A., Özbay E., Özenbaş M., Öztürk M., Pişkin E., Turan R., Nanobilim ve Nanoteknoloji Stratejileri, *TÜBİTAK*, 1-18, 2004.

Dağlıoğlu Y., Özkan Yılmaz H., Nanopartikül Karakterizasyon Yöntemleri ve Ekotoksosite Deneylerindeki Önemi, *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 2018, **1**, 1-17, doi: 10.7240/marufbd.346547.

Dakal T. C., Kumar A., Majumdar R. S., Yadav V., Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles, *Frontiers in Microbiology*, 2016, **7**:1831, 1-17, doi: 10.3389/fmicb.2016.01831.

Dalkılıç E., Güdücüoğlu H., Bölüm II Bakteriyoloji Konu 55 *Pseudomonas*, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tip ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 517-528, 2004.

De Sales R. O., Migliorini L. B., Puga R., Kocsis B., Severino P., A Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for *Pseudomonas aeruginosa*, *Frontiers in Microbiology*, 2020, **11**:1049, doi: 10.3389/fmicb.2020.01049.

Dean K., Mitchell J., A Dose Response Model for The Inhalation Route of Exposure to *P. aeruginosa*, *Microbial Risk Analysis*, 2020, **15**:100115, 1-8, doi: 10.1016/j.mran.2020.100115.

Dehbashi S., Pourmand M. R., Alikhani M. Y., Asl S. S., Arabestani M. R., Coordination of Las Regulated Virulence Factors with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant in Superbug Strains of *P. aeruginosa*, *Molecular Biology Reports*, 2020, **47**(6), 4131-4143, doi:10.1007/s11033-020-05559-4.

Devatha C. P., Thalla A. K., Chapter 7 Green Synthesis of Nanomaterials, Editors: Mohan Bhagyaraj S., Oluwafemi O. S., Kalarikkal N., Thomas S., *Synthesis of Inorganic Nanomaterials Advances and Key Technologies*, Woodhead Publishing, Elsevier, ISBN: 978-0-08-101976-4 (e-book), United Kingdom, 169-184, 2018, doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00007-5.

Dizaj S. M., Lotfipour F., Barzegar-Jalali M., Zarrintan M. H., Adibkia K., Antimicrobial Activity of The Metals and Metal Oxide Nanoparticles, *Materials Science and Engineering C*, 2014, **44**, 278-284, doi:10.1016/j.msec.2014.08.031.

Döring G., Pier G. B., Vaccines and Immunotherapy Against *Pseudomonas aeruginosa*, *Vaccine*, 2008, **26**(8), 1011-1024, doi:10.1016/j.vaccine.2007.12.007.

Drenkard E., Antimicrobial Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms, *Microbes and Infection*, 2003, **5**(13), 1213-1219, doi:10.1016/j.micinf.2003.08.009.

Driscoll J. A., Brody S. L., Kollef M. H., The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections, *Drugs*, 2007, **67**(3), 351-368, doi:10.2165/00003495-200767030-00003.

Duncan R., Gaspar R., Nanomedicine(s) Under The Microscope, *Molecular Pharmaceutics*, 2011, **8**(6), 2101-2141, doi:10.1021/mp200394t.

Durán N., Marcato P. D., De Souza G. I. H., Alves O. L., Esposito E., Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles Produced by Fungal Process on Textile Fabrics and Their Effluent Treatment, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2007, **3**(2), 203-208, doi:10.1166/jbn.2007.022.

ECDC, Surveillance Report Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units Annual Epidemiological Report for 2017, *European Centre for Disease Prevention and Control*, 1-13, 2019a.

ECDC, Surveillance Report Healthcare-Associated Infections: Surgical Site Infections Annual Epidemiological Report for 2017, *European Centre for Disease Prevention and Control*, 1-18, 2019b.

El Badawy A. M., Silva R. G., Morris B., Scheckel K. G., Suidan M. T., Tolaymat T. M., Surface Charge-Dependent Toxicity of Silver Nanoparticles, *Environmental Science & Technology*, 2011, **45**(1), 283-287.

Engelkirk P. G., Duben-Engelkirk J., Fader R., *Burton's Microbiology for The Health Sciences*, 11<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer, ISBN: 9781496380463, China, 2019.

Enright M. C., Robinson D. A., Randle G., Feil E. J., Grundmann H., Spratt B. G., The Evolutionary History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, **99**(11), 7687-7692, doi: 10.1073/pnas.122108599.

Er D. K., Dündar D., Uzuner H., Osmani A., Relationship Between Phylogenetic Groups, Antibiotic Resistance and Patient Characteristics in Terms of Adhesin Genes in Cystitis and Pyelonephritis Isolates of *Escherichia coli*, *Microbial Pathogenesis*, 2015, **89**, 188-194, doi:10.1016/j.micpath.2015.10.014.

Er D. K., Üropatojen *Escherichia Coli* İzolatlarının Biyofilm Oluşturma Yeteneğinin ve Biyofilimde Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması, Doktora Tezi, T.C. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Programı, Kocaeli, 2019, 559288.

Escherich T., Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings, *Fortschritte der Medicin.*, 1885, **3**, 515-522, 547-554.

EUCAST, Antimicrobial Susceptibility Testing EUCAST Disk Diffusion Method Version 8.0, *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2020.

- Facciola A., Pellicano G. F., Visalli G., Paolucci I. A., Venanzi Rullo E., Ceccarelli M., D'Aleo F., Di Pietro A., Squeri R., Nunnari G., La Fauci V.. The Role of The Hospital Environment in The Healthcare-Associated Infections: A General Review of The Literature, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, **23**(3), 1266-1278, doi: 10.26355/eurrev\_201902\_17020.
- Fernandez J. F., Levine S. M., Restrepo M. I., Technologic Advances in Endotracheal Tubes for Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia, *Chest*, 2012, **142**(1), 231-238, doi: 10.1378/chest.11-2420.
- Ferrando R., Jellinek J., Johnston R. L., Nanoalloys: From Theory to Applications of Alloy Clusters and Nanoparticles, *Chemical Reviews*, 2008, **108**(3), 845-910, doi: 10.1021/cr040090g.
- Feynman R. P., There's Plenty of Room at the Bottom, *Engineering and Science*, 1960, **23**(5), 22-36, ISSN 0013-7812.
- Flores-Mireles A. L., Walker J. N., Caparon M., Hultgren S. J., Urinary Tract Infections: Epidemiology, Mechanisms of Infection and Treatment Options, *Nature Reviews / Microbiology*, 2015, **13**(5), 269-284, doi: 10.1038/nrmicro3432.
- Franci G., Falanga A., Galdiero S., Palomba L., Rai M., Morelli G., Galdiero M., Silver Nanoparticles as Potential Antibacterial Agents, *Molecules*, 2015, **20**(5), 8856-8874, doi: 10.3390/molecules20058856.
- Freeman L., Chronic General Infection with The *Bacillus pyocyaneus*, *Ann Surg.*, 1916, **64**(2), 195-202, doi: 10.1097/00000658-191608000-00005.
- Froes T. Q., Nicastro G. G., de Oliveira Pereira T., de Oliveira Carneiro K., Alves Reis I. M., Conceição R. S., Branco A., Ifa D. R., Baldini R. L., Castilho M. S., Calycopterin, A Major Flavonoid from *Marcetia latifolia*, Modulates Virulence-Related Traits in *Pseudomonas aeruginosa*, *Microbial Pathogenesis*, 2020, **144**:104142, 1-6, doi: 10.1016/j.micpath.2020.104142.
- Gao F., Zhai G., Wang H., Lu L., Xu J., Zhu J., Chen D., Lu H., Protective Effects of Anti-Alginate Monoclonal Antibody Against *Pseudomonas aeruginosa* Infection of HeLa Cells, *Microbial Pathogenesis*, 2020, **145**:104240, 1-7, doi: 10.1016/j.micpath.2020.104240.
- Garau J., Gomez L., *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2003, **16**(2), 135-143, doi: 10.1097/01.aco.0000065080.06965.86.
- Gastmeier P., From 'One Size Fits All' to Personalized Infection Prevention., *Journal of Hospital Infection*, 2020, **104**(3), 256-260, doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.010.
- Gellatly S. L., Hancock R. E. W., *Pseudomonas aeruginosa*: New Insights into Pathogenesis and Host Defenses, *Pathogens and Disease*, 2013, **67**(3), 159-173, doi: 10.1111/2049-632X.12033.

Gholami M., Zeighami H., Bikas R., Heidari A., Rafiee F., Haghi F., Inhibitory Activity of Metal-Curcumin Complexes on Quorum Sensing Related Virulence Factors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *AMB Express*, 2020, **10**(1):111, 1-10, doi: 10.1186/s13568-020-01045-z.

Gleiter H., Nanostructured Materials: Basic Concepts and Microstructure, *Acta Materialia*, 2000, **48**(1), 1-29, doi:10.1016/s1359-6454(99)00285-2.

Gong T., Xie J., Liao J., Zhang T., Lin S., Lin Y., Nanomaterials and Bone Regeneration, *Bone Research*, 2015, **3**:15029, 1-7, doi: 10.1038/boneres.2015.29.

Goodsell D. S., Miniseries: Illustrating The Machinery of Life: *Escherichia coli*\*, *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 2009, **37**(6), 325-332, doi: 10.1002/bmb.20345.

Gordon D. M., Clermont O., Tolley H., Denamur E., Assigning *Escherichia coli* Strains to Phylogenetic Groups: Multi-Locus Sequence Typing Versus The PCR Triplex Method, *Environmental Microbiology*, 2008, **10**(10), 2484-2496, doi:10.1111/j.1462-2920.2008.01669.x.

Gönüllü N., 14.2-Çevrenin Mikroplara Etkileri, Editör: Kiraz N., Editör Yardımcıları: Samastı M., Aygün G., *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı -Cilt I-*, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, ISBN: 978-975-404-909-1, İstanbul, 543-558, 2011.

Guerra S. T., Paula C. L. de, Bolaños C. A. D., Hernandez R. T., Ribeiro M. G., Virulence Factors of *Escherichia coli*: An Overview of Human and Animal Infections with Emphasis in Bovine Mastitis, *Semina: Ciências Agrárias*, 2019, **40**(5), 2087-2100, doi:10.5433/1679-0359.2019v40n5p2087.

Guerrero-Ramírez L.G., Katime I., 8 Nano-Engineering of Complex Systems: Smart Nanocarriers for Biomedical Applications, Editor: Fazel-Rezai R., *Biomedical Engineering - From Theory to Applications*, 1<sup>st</sup> Edition, InTech Open Access Publisher, ISBN: 978-953-51-4446-5 (e-book), Croatia, 2011, doi: 10.5772/22918.

Gupta A., Silver S., Molecular Genetics - Silver as A Biocide: Will Resistance Become A Problem?, *Nature Biotechnology*, 1998, **16**(10), 888, doi: 10.1038/nbt1098-888.

Guridi A., Sevillano E., de la Fuente I., Mateo E., Eraso E., Quindós G., Disinfectant Activity of A Portable Ultraviolet C Equipment, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019, **16**(23):4747, 1-11, doi: 10.3390/ijerph16234747.

Gündoğdu Ö., Jenneson P. M., Understanding Nanoagglomerates, *Advanced Science Letters*, 2008, **1**, 161-164, doi: 10.1166/asl.2008.015.

Gür A., Taşkın M., Metalik Biyomalzemeler ve Biyoyum, *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*, 2004, **2**(2), 106-113.

Güzel R., Erdal G., Chapter 1 Synthesis of Silver Nanoparticles, Editor: Khan M., *Silver Nanoparticles Fabrication, Characterization and Applications*, IntechOpen, ISBN: 978-1-83881-546-2 (e-book), United Kingdom, 3-20, 2018, doi: 10.5772/intechopen.75363.

Haas C. F., Eakin R. M., Konkle M. A., Blank R., Endotracheal Tubes: Old and New, *Respiratory Care*, 2014, **59**(6), 933-952, discussion 952-955, doi: 10.4187/respcare.02868.

Haefeli C., Franklin C., Hardy K., Plasmid-Determined Silver Resistance in *Pseudomonas stutzeri* Isolated from A Silver Mine, *Journal of Bacteriology*, 1984, **158**(1), 389-392, doi:10.1128/JB.158.1.389-392.1984.

Hajipour M. J., Fromm K. M., Ashkarran A. A., Jimenez de Aberasturi D., de Larramendi I. R., Rojo, T., Serpooshan V., Parak W. J., Mahmoudi M., Antibacterial Properties of Nanoparticles, *Trends in Biotechnology*, 2012, **30**(10), 499-511, doi: 10.1016/j.tibtech.2012.06.004.

Hancock R. E., Speert D. P., Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Mechanisms and Impact on Treatment, *Drug Resistance Updates*, 2000, **3**(4), 247-255, doi: 10.1054/drup.2000.0152.

Hasırcı N., Chapter 1 Micro and Nano Systems in Biomedicine and Drug Delivery, Editor: Mozafari M. R., *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*, Springer, ISBN: 978-1-4020-6289-6 (e-book), Netherlands, 1-26, 2007.

Hatay Patır İ., Aslan E., 3.12 Nanoparçacık Şekilleri, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 239-247, 2018.

Hauser A. R., Cobb E., Bodi M., Mariscal D., Vallés J., Engel J. N., Rello J., Type III Protein Secretion is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Critical Care Medicine*, 2002, **30**(3), 521-528, doi: 10.1097/00003246-200203000-00005.

Häußler S., Biofilm Formation by The Small Colony Variant Phenotype of *Pseudomonas aeruginosa*, *Environmental Microbiology*, 2004, **6**(6), 546-551, doi: 10.1111/j.1462-2920.2004.00618.x.

Hegstad K., Mikalsen T., Coque T. M., Werner G., Sundsfjord A., Mobile Genetic Elements and Their Contribution to The Emergence of Antimicrobial Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, *Clinical Microbiology and Infection*, 2010, **16**(6), 541-554, doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03226.x.

Hekimoğlu C. H., Batır E., Cerrahi Alan Enfeksiyonu Sürveyansı, *T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı*, 1-72, 2018.



Hentzer M., Riedel K., Rasmussen T. B., Heydorn A., Andersen J. B., Parsek M. R., Rice S. A., Eberl L., Molin S., Høiby N., Kjelleberg S., Givskov M., Inhibition of Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Bacteria by A Halogenated Furanone Compound, *Microbiology-SGM*, 2002, **148**(Part: 1), 87-102, doi: 10.1099/00221287-148-1-87.

Hentzer M., Wu H., Andersen J. B., Riedel K., Rasmussen T. B., Bagge N., Kumar N., Schembri M. A., Song Z., Kristoffersen P., Manefield M., Costerton J. W., Molin S., Eberl L., Steinberg P., Kjelleberg S., Høiby N., Givskov M., Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence by Quorum Sensing Inhibitors, *The EMBO Journal*, 2003, **22**(15), 3803-3815, doi: 10.1093/emboj/cdg366.

Heredia V. E. T., Silver Nanostructures: Chemical Synthesis of Colloids and Composites Nanoparticles, Plasmon Resonance Properties and Silver Nanoparticles Monolayer Films Prepared by Spin-Coating, Doctoral Thesis, Universidad Politécnic de Catalunya Barcelonatech, Department of Computational and Applied Physics, Barcelona, Spain, 2011.

Høiby N., Johansen H. K., Moser C., Song Z., Ciofu O., Kharazmi A., *Pseudomonas aeruginosa* and The In Vitro and In Vivo Biofilm Mode of Growth, *Microbes and Infection*, 2001, **3**(1), 23-35, doi: 10.1016/S1286-4579(00)01349-6.

Hou G., Cheng B., Ding F., Yao M., Cao Y., Hu P., Ma R., Yuan, F., Well Dispersed Silicon Nanospheres Synthesized by RF Thermal Plasma Treatment and Their High Thermal Conductivity and Dielectric Constant in Polymer Nanocomposites, *RSC Advances*, 2015, **5**(13), 9432-9440. doi: 10.1039/c4ra14212h.

Husen A, Iqbal M., Chapter 1 Nanomaterials and Plant Potential: An Overview, Editors: Husen A, Iqbal M., *Nanomaterials and Plant Potential*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN: 978-3-030-05568-4 (e-book), Cham, Switzerland, 3-30, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-05569-1.

Işıtan A., 1.1 Makro, Mikro, Nano, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 11-18, 2018.

İbrahim B., Heydarlou M. M., Dirençli *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Direnç Mekanizmaları ve Tedavi Seçenekleri, *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 2020, **7**(11), 28-43, doi: 10.38065/euroasiaorg.229.

Jabalameh F., Taki E., Emaneini M., Beigverdi R., Prevalence of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Encoding Genes Among Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated From Burn Patients in Iran, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2018, **51**(3), 270-276, doi: 10.1590/0037-8682-0044-2018.

Jeevanandam J., Barhoum A., Chan Y. S., Dufresne A., Danquah M. K., Review on Nanoparticles and Nanostructured Materials: History, Sources, Toxicity and Regulations, *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2018, **9**, 1050-1074, doi: 10.3762/bjnano.9.98.

Jeyaraj M., Gurunathan S., Qasim M., Kang M.-H., Kim J.-H., A Comprehensive Review on The Synthesis, Characterization, and Biomedical Application of Platinum Nanoparticles, *Nanomaterials*, 2019, **9**(12):1719, 1-41, doi: 10.3390/nano9121719.

Jhaveri H. M., Balaji P. R., Nanotechnology: The Future of Dentistry, *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 2005, **5**(1), 15-17, doi: 10.4103/0972-4052.16335.

Jia H., Li L., Li W., Hou T., Ma H., Yang Y., Wu A., Liu Y., Wen J., Yang H., Luo X., Xing Y., Zhang W., Wu Y., Ding L., Liu W., Lin L., Li Y., Chen M., Impact of Healthcare-Associated Infections on Length of Stay: A Study in 68 Hospitals in China, *BioMed Research International*, 2019, **2019**:2590563, 1-7, doi: 10.1155/2019/2590563.

Jiang K., Yan X., Yu J., Xiao Z., Wu H., Zhao M., Yue Y., Zhou X., Xiao J., Lin F., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-Amino-2-Oxazolidinone Derivatives as Potent Quorum-Sensing Inhibitors of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, **194**:112252, 1-13, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112252.

Jiang Y., O'Neill A. J., Ding Y., Zinc Oxide Nanoparticle-Coated Films: Fabrication, Characterization, and Antibacterial Properties, *Journal of Nanoparticle Research*, 2015, **17**(4):180, 1-9, doi: 10.1007/s11051-015-2993-6.

Jo D. H., Kim J. H., Lee T. G., Kim J. H., Size, Surface Charge, and Shape Determine Therapeutic Effects of Nanoparticles on Brain and Retinal Diseases, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2015, **11**(7), 1603-1611, doi: 10.1016/j.nano.2015.04.015.

Jogula S., Krishna V. S., Meda N., Balraju V., Sriram D., Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel *Pseudomonas aeruginosa* DNA Gyrase B Inhibitors, *Bioorganic Chemistry*, 2020, **100**:103905, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103905.

Johnston H. J., Hutchison G., Christensen F. M., Peters S., Hankin S., Stone V., A Review of The In Vivo and In Vitro Toxicity of Silver and Gold Particulates: Particle Attributes and Biological Mechanisms Responsible for The Observed Toxicity, *Critical Reviews in Toxicology*, 2010, **40**(4), 328-346, doi: 10.3109/10408440903453074.

Kalishwaralal K., BarathManiKanth S., Pandian S. R. K., Deepak V., Gurunathan S., Silver Nanoparticles Impede The Biofilm Formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis*, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2010, **79**(2), 340-344, doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.04.014.

Kang C. I., Kim S. H., Kim H. B., Park S. W., Choe Y. J., Oh M. D., Kim E. C., Choe K. W., *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Influence of Delayed Receipt of Effective Antimicrobial Therapy on Clinical Outcome, *Clinical Infectious Diseases*, 2003, **37**(6), 745-751, doi: 10.1086/377200.

Kao P. H. N., Kline K. A., Dr. Jekyll and Mr. Hide: How *Enterococcus faecalis* Subverts The Host Immune Response to Cause Infection, *Journal of Molecular Biology*, 2019, **431**(16), 2932-2945, doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.030.

Kaushik S., Djiwanti S. R., Skotti E., Chapter 2 Single-Particle Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry for Characterization of Engineered Nanoparticles, Editor: Prasad R., *Microbial Nanobionics Volume 2 Basic Research and Applications*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN: 978-3-030-16534-5 (e-book), Cham, Switzerland, 13-33, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-16534-5\_2.

Kaya E., Grassi L., Benedetti A., Maisetta G., Pileggi C., Di Luca M., Batoni G., Esin S., In Vitro Interaction of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms With Human Peripheral Blood Mononuclear Cells, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, **10**:187, 1-13, doi: 10.3389/fcimb.2020.00187.

Kayahan E., Candan L., Aras M., Gündoğdu, Ö., Surface Cleaning of Metals Using Low Power Fiber Lasers, *Acta Physica Polonica A*, 2018, **134**(1), 371-373, doi:10.12693/aphyspola.134.371.

Kaygusuz A., Töreci K., 3. Bakterilerin Sınıflandırılması, Editör: Kiraz N., Editör Yardımcıları: Samastı M., Aygün G., *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı -Cilt I-*, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, ISBN: 978-975-404-909-1, İstanbul, 61-86, 2011a.

Kaygusuz A., Töreci K., 10. Bakteri Genetiği, Editör: Kiraz N., Editör Yardımcıları: Samastı M., Aygün G., *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı -Cilt I-*, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, ISBN: 978-975-404-909-1, İstanbul, 177-274, 2011b.

Khalifa L., Shlezinger M., Beyth S., Hourri-Haddad Y., Copenhagen-Glazer S., Beyth N., Hazan R., Phage Therapy Against *Enterococcus faecalis* in Dental Root Canals, *Journal of Oral Microbiology*, 2016, **8**:32157, doi: 10.3402/jom.v8.32157.

Khan F., Lee J.-W., Javaid A., Park S.-K., Kim Y.-M., Inhibition of Biofilm and Virulence Properties of *Pseudomonas aeruginosa* by Sub-Inhibitory Concentrations of Aminoglycosides, *Microbial Pathogenesis*, 2020, **146**:104249, doi: 10.1016/j.micpath.2020.104249.

Khan I., Saeed K., Khan I., Nanoparticles: Properties, Applications and Toxicities, *Arabian Journal of Chemistry*, 2019, **12**(7), 908-931, doi: 10.1016/j.arabjc.2017.05.011.

Kim J. Y., Sungeun K., Kim J., Jongchan L., Yoon J., The Biocidal Activity of Nano-Sized Silver Particles Comparing with Silver Ion, *Journal of Korean Society of Environmental Engineers*, 2005, **27**(7), 771-776.

Kolan A., Antibakteriyel Özelliği Geliştirilmiş Yeni Bir Nano-Biyomalzemenin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Fiziksel Kimya Programı, İstanbul, 2015, 390536.

Kollef M. H., Afessa B., Anzueto A., Veremakis C., Kerr K. M., Margolis B. D., Craven D. E., Roberts P. R., Arroliga A. C., Hubmayr R. D., Restrepo M. I., Auger W. R., Schinner R.; NASCENT Investigation Group, Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia: The NASCENT Randomized Trial, *JAMA-Journal of The American Medical Association*, 2008, **300**(7), 805-813, doi: 10.1001/jama.300.7.805.

Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S. J., Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in The Dawn of The Postantibiotic Era, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2013, **3**(4):a010306, doi: 10.1101/cshperspect.a010306.

Köhler T., Michéa-Hamzehpour M., Henze U., Gotoh N., Curty L. K., Pechère J.-C., Characterization of MexE-MexF-OprN, A Positively Regulated Multidrug Efflux System of *Pseudomonas aeruginosa*, *Molecular Microbiology*, 1997, **23**(2), 345-354, doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.2281594.x.

Kubiak-Ossowska K., Cwieka M., Kaczynska A., Jachimaska B., Mulheran P. A., Lysozyme Adsorption at A Silica Surface Using Simulation and Experiment: Effects of pH on Protein Layer Structure, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2015, **17**(37), 24070-24077, doi: 10.1039/c5cp03910j.

Kumari R. M., Thapa N., Gupta N., Kumar A., Nimesh S. Antibacterial and Photocatalytic Degradation Efficacy of Silver Nanoparticles Biosynthesized Using *Cordia Dichotoma* Leaf Extract, *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2016, **7**(4):045009, doi: 10.1088/2043-6262/7/4/045009.

Küçükçobanoğlu Y., Yıldız Aktaş L., Nanokompozit Kaynağı ve Uygulama Alanı Olarak Bitkiler, *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 2018, **30**(4), 429-436, doi: 10.7240/marufbd.357278.

Lam A. K., Panlilio H., Pusavat J., Wouters C. L., Moen E. L., Rice C. V., Overcoming Multidrug Resistance and Biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* with A Single Dual-Function Potentiator of  $\beta$ -Lactams, *ACS Infectious Diseases*, 2020, **6**(5), 1085-1097, doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00486.

Lancefield R. C., A Serological Differentiation of Human and Other Groups of Hemolytic Streptococci, *Journal of Experimental Medicine*, 1933, **57**(4), 571-595, doi: 10.1084/jem.57.4.571.

Langmuir I., Surface Chemistry, *Chemical Reviews*, 1933, **13**(2), 147-191.

Lara H. H., Ayala-Núñez N. V., Ixtepan Turrent L. del C., Rodríguez Padilla C., Bactericidal Effect of Silver Nanoparticles Against Multidrug-Resistant Bacteria, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2010, **26**(4), 615-621, doi:10.1007/s11274-009-0211-3.

Le Ouay B., Stellacci F., Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: A Surface Science Insight, *Nano Today*, 2015, **10**(3), 339-354, doi: 10.1016/j.nantod.2015.04.002.

Leboffe M. J., Pierce B. E., *A Photographic Atlas for The Microbiology Laboratory*, 4<sup>th</sup> Edition, Morton Publishing Company, ISBN: 978-089582-872-9, United States of America, 2011.

Lee J., Zhang L., The Hierarchy Quorum Sensing Network in *Pseudomonas aeruginosa*, *Protein Cell*, 2015, **6**(1), 26-41, doi: 10.1007/s13238-014-0100-x.

Lee S. H., Jun, B.-H., Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine, *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, **20**(4):865, doi: 10.3390/ijms20040865.

Leifson E., Types of Bacteria on Blood and Chocolate Agar and The Immediate Cause of These Types, *Journal of Bacteriology*, 1932, **24**(6), 473-487, doi: 10.1128/JB.24.6.473-487.1932.

León-Silva S., Fernández-Luqueño F., López-Valdez F., Silver Nanoparticles (AgNP) in The Environment: A Review of Potential Risks on Human and Environmental Health, *Water, Air, & Soil Pollution*, 2016, **227**(9):306, 1-20, doi: 10.1007/s11270-016-3022-9.

Levinson W., *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 14<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Education LANGE, ISBN: 978-0-07-184574-8, United States of America, 2016.

Li Y., Xia H., Bai F., Song X., Zhuang L., Xu H., Zhang X., Zhang X., Qiao M., PA5001 Gene Involves in Swimming Motility and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa*, *Microbial Pathogenesis*, 2020, **144**:103982, 1-6, doi: 10.1016/j.micpath.2020.103982.

Lim J. Y., Yoon J. W., Hovde C. J., A Brief Overview of *Escherichia coli* O157:H7 and Its Plasmid O157, *Journal of Microbiology And Biotechnology*, 2010, **20**(1), 5-14, doi: 10.4014/jmb.0908.08007.

Lin P.-C., Lin S., Wang P. C., Sridhar R., Techniques for Physicochemical Characterization of Nanomaterials, *Biotechnology Advances*, 2014, **32**(4), 711-726, doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.11.006.

Lister P. D., Wolter D. J., Hanson N. D., Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms, *Clinical Microbiology Reviews*, 2009, **22**(4), 582-610, doi: 10.1128/CMR.00040-09.

Lodise T. P., Jr., Lomaestro B., Drusano G. L., Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of An Extended-Infusion Dosing Strategy, *Clinical Infectious Diseases*, 2007, **44**(3), 357-363, doi: 10.1086/510590.

Loeffler J., Hedderich R., Malsch I., Koskinen J., Linder M., Lojkowski W., Moritz T., Zins M., Bernabeu E., Larena A., Nanomaterial Roadmap 2015 / Overview on Promising Nanomaterials for Industrial Applications, *European Community*, 1-33, 2005.

Lok C.-N., Ho C.-M., Chen R., He Q.-Y., Yu W.-Y., Sun H., Tam P. K.-H., Chiu J.-F., Che C.-M., Silver Nanoparticles: Partial Oxidation and Antibacterial Activities, *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2007, **12**(4), 527-534, doi: 10.1007/s00775-007-0208-z.

Loos M., *Carbon Nanotube Reinforced Composites*, 1<sup>st</sup> Edition, William Andrew is An Imprint of Elsevier, ISBN: 978-1-4557-3195-4, United States of America, 2015, doi: 10.1016/C2012-0-06123-6.

Lyczak J. B., Cannon C. L., Pier G. B., Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Lessons from A Versatile Opportunist, *Microbes and Infection*, 2000, **2**(9), 1051-1060, doi: 10.1016/S1286-4579(00)01259-4.

Maçin S., Pigmentli ve Pigmentsiz *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Virulans Faktörlerinin Fenotipik ve Genotipik Olarak Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2014, 365415.

Madigan M. T., Martinko J. M., Stahl D. A., Clark D. P., *Brock Biology of Microorganisms*, 13<sup>th</sup> Edition, Benjamin Cummings is An Imprint of Pearson, ISBN-13: 978-0-321-64963-8, Boston, United States of America, 2011.

Magalhães A. P., Jorge P., Pereira M. O., *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Communication in Biofilm Infections: Insights Through Network and Database Construction, *Critical Reviews in Microbiology*, 2019, **45**(5-6), 712-728, doi: 10.1080/1040841X.2019.1700209.

Mah T.-F., Pitts B., Pellock B., Walker G. C., Stewart P. S., O'Toole G. A., A Genetic Basis for *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Antibiotic Resistance, *Nature*, 2003, **426**(6964), 306-310, doi: 10.1038/nature02122.

Mahajan-Miklos S., Tan M.-W., Rahme L.-G., Ausubel F. M., Molecular Mechanisms of Bacterial Virulence Elucidated Using A *Pseudomonas aeruginosa*-*Caenorhabditis elegans* Pathogenesis Model, *Cell*, 1999, **96**(1), 47-56, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80958-7.

Malvern (Instruments Ltd.), Zetasizer Nano Series Accessories Guide, *Malvern Instruments Ltd.*, 2013.

Mamal Torun M., 2. Mikroorganizmaların Yapıları, Editör: Kiraz N., Editör Yardımcıları: Samastı M., Aygün G., *Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı -Cilt I-*, İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, ISBN: 978-975-404-909-1, İstanbul, 17-60, 2011.

Maresso A. W., *Bacterial Virulence*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN: 978-3-030-20464-8 (e-book), Cham, Switzerland, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-20464-8.

Martí M., Frígols B., Serrano-Aroca A., Antimicrobial Characterization of Advanced Materials for Bioengineering Applications, *Journal of Visualized Experiments*, 2018, (138):e57710, 1-10, doi: 10.3791/57710.

McBride S. J., Upton A., Roberts S. A., Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Vancomycin-Susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Bacteraemia-A Five-Year Retrospective Review, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2010, **29**(1), 107-114, doi: 10.1007/s10096-009-0830-5.

McKnight S. L., Iglewski B. H., Pesci E. C., The *Pseudomonas* Quinolone Signal Regulates *rhl* Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*, *Journal of Bacteriology*, 2000, **182**(10), 2702-2708, doi: 10.1128/JB.182.10.2702-2708.2000.

Meletis G., Bagkeri M., Chapter 2 *Pseudomonas aeruginosa*: Multi-Drug-Resistance Development and Treatment Options, Editor: Basak S., *Infection Control*, IntechOpen, ISBN: 978-953-51-7158-4 (e-book), London, United Kingdom, 33-56, 2013, doi: 10.5772/55616.

Méric G., Hitchings M. D., Pascoe B., Sheppard S. K., From Escherich to The *Escherichia coli* Genome, *The Lancet Infectious Diseases*, 2016, **16**(6), 634-636, doi: 10.1016/S1473-3099(16)30066-4.

Mesaros N., Nordmann P., Plésiat P., Roussel-Delvallez M., Van Eldere J., Glupczynski Y., Van Laethem Y., Jacobs F., Lebecque P., Malfroot A., Tulkens P. M., Van Bambeke F., *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and Therapeutic Options at The Turn Of The New Millennium, *Clinical Microbiology and Infection*, 2007, **13**(6), 560-578, doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01681.x.

Micek S. T., Lloyd A. E., Ritchie D. J., Reichley R. M., Fraser V. J., Kollef M. H., *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, **49**(4), 1306-1311, doi: 10.1128/AAC.49.4.1306-1311.2005.

Mirsepasi-Lauridsen H. C., Vallance B. A., Krogfelt K. A., Petersen A. M., *Escherichia coli* Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease, *Clinical Microbiology Reviews*, 2019, **32**(2):e00060-18, doi: 10.1128/CMR.00060-18.

Mohan Bhagyaraj S., Oluwafemi O. S., Chapter 1 Nanotechnology: The Science of the Invisible, Editors: Mohan Bhagyaraj S., Oluwafemi O. S., Kalarikkal N., Thomas S., *Synthesis of Inorganic Nanomaterials Advances and Key Technologies*, Woodhead Publishing, Elsevier, ISBN: 978-0-08-101976-4 (e-book), United Kingdom, 1-18, 2018, doi: 10.1016/B978-0-08-101975-7.00001-4.

Mohanty S., Baliyarsingh B., Nayak S. K., Chapter Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: A Concise Review, Editors: Mares M., Lim S. H. E., Lai K.-S., Cristina R.-T., *Antimicrobial Resistance*, IntechOpen, ISBN: 978-1-83962-434-6 (e-book), London, United Kingdom, 1-21, 2021, doi: 10.5772/intechopen.88706.

Moradali M. F., Ghods S., Rehm B. H. A., *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, **7**:39, 1-29, doi: 10.3389/fcimb.2017.00039.

Morones J. R., Elechiguerra J. L., Camacho A., Holt K., Kouri J. B., Ramírez J. T., Yacamán M. J., The Bactericidal Effect of Silver Nanoparticles, *Nanotechnology*, 2005, **16**(10), 2346-2353, doi:10.1088/0957-4484/16/10/059.

Morse S. A., Timothy A. Meitzner T. A., (Çeviren: Pınar A.), Section I Fundamentals of Microbiology Chapter 3 Classification of Bacteria (Çev. Bölüm I Mikrobiyolojinin Temelleri Konu 3 Bakterilerin Sınıflandırılması), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange<sup>®</sup>, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 43-54, (Çev. 43-54), 2013a, (Çev. 2014).

Morse S. A., Timothy A. Meitzner T. A., (Çeviren: Pınar A.), Section I Fundamentals of Microbiology Chapter 2 Cell Structure (Çev. Bölüm I Mikrobiyolojinin Temelleri Konu 2 Hücre Yapısı), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange<sup>®</sup>, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 11-42, (Çev. 11-42), 2013b, (Çev. 2014).

Morse S. A., Timothy A. Meitzner T. A., (Çeviren: Pınar A.), Section I Fundamentals of Microbiology Chapter 4 The Growth, Survival, and Death of Microorganisms (Çev. Bölüm I Mikrobiyolojinin Temelleri Konu 4 Mikroorganizmaların Üremesi, Sağkalımı ve Ölümü), Editors: Brooks G. F., Carroll K. C., Butel J. S., Morse S. A., Mietzner T. A., (Çeviri Editörü: Yenen O. Ş.), *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology* (Çev. *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*), 26<sup>th</sup> Edition, (Çev. 26. Basım), The McGraw-Hill Companies Lange<sup>®</sup>, (Çev. Nobel Tıp Kitabevleri), ISBN: 978-0-07-179031-4 (e-book), (Çev. ISBN: 978-975-420-072-9), New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, (Çev. İstanbul), 55-66, (Çev. 55-66), 2013c, (Çev. 2014).



Mulcahy H., Charron-Mazenod L., Lewenza S., Extracellular DNA Chelates Cations and Induces Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms, *Plos Pathogens*, 2008, **4**(11):e1000213, doi: 10.1371/journal.ppat.1000213.

Mulcahy L. R., Isabella V. M., Lewis K., *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms in Disease, *Microbial Ecology*, 2014, **68**(1), 1-12, doi: 10.1007/s00248-013-0297-x.

Murray B. E., The Life and Times of The *Enterococcus*, *Clinical Microbiology Reviews*, 1990, **3**(1), 46-65, doi: 10.1128/CMR.3.1.46-65.1990.

Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A., *Medical Microbiology*, 6<sup>th</sup> Edition, Mosby Elsevier, ISBN: 978-0-323-05470-6, Canada, 2009.

Murugan R., Ramakrishna S., Development of Nanocomposites for Bone Grafting, *Composites Science and Technology*, 2005, **65**(15-16), 2385-2406, doi: 10.1016/j.compscitech.2005.07.022.

Nasrollahzadeh M., Sajadi S. M., Iqbal M., Chapter 2 Basic Chemistry and Biomedical Significance of Nanomaterials, Editors: Husen A, Iqbal M., *Nanomaterials and Plant Potential*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN: 978-3-030-05568-4 (e-book), Cham, Switzerland, 31-70, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-05569-1.

Nataro J. P., Kaper J. B., Diarrheagenic *Escherichia coli*, *Clinical Microbiology Reviews*, 1998, **11**(1), 142-201.

Navarro E., Baun A., Behra R., Hartmann N. B., Filser J., Miao A.-J., Quigg A., Santschi P. H., Sigg L., Environmental Behavior and Ecotoxicity of Engineered Nanoparticles to Algae, Plants, and Fungi, *Ecotoxicology*, 2008, **17**(5), 372-386, doi: 10.1007/s10646-008-0214-0.

Nunes D., Pimentel A., Santos L., Barquinha P., Pereira L., Fortunato E., Martins R., 1 Introduction, Editor: Korotcenkov G., *Metal Oxide Nanostructures*, Elsevier, ISBN: 978-0-12-811512-1, Netherlands, United Kingdom, United States, 1-19, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-811512-1.00001-1.

Ochsner U. A., Reiser J., Autoinducer-Mediated Regulation of Rhamnolipid Biosurfactant Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa*, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 1995, **92**(14), 6424-6428, doi: 10.1073/pnas.92.14.6424.

Omerovic M., Müştak H. K., Kaya İ. B., *Escherichia coli* Patotiplerinin Virülens Faktörleri, *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2017, **28**(1), 1-6, doi: 10.35864/evmd.530084.

Orser B. A., Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients, *Anesthesia and Analgesia*, 2020, **130**(5), 1109-1110, doi: 10.1213/ANE.0000000000004803.

O'Toole G. A., Kolter R., Flagellar and Twitching Motility are Necessary for *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development, *Molecular Microbiology*, 1998, **30**(2), 295-304, doi: 10.1046/j.1365-2958.1998.01062.x.

Özbakkaloğlu B., Bölüm I Genel ve Temel Mikrobiyoloji Konu 2 Mikrobiyal Taksonomi, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Aydın M., *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 17-26, 2004.

Özkazanç H., Menküer M., Gündoğdu Ö., Özkazanç E. Multifunctional Poly(N-Methylpyrrole)/Nano-Oxide Composites: Optoelectronic, Charge Transport and Antibacterial Properties, *Polymer*, 2020, **189**:122188, doi: 10.1016/j.polymer.2020.122188.

Pal S., Tak Y. K., Song J. M., Does The Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Depend on The Shape of The Nanoparticle? A Study of The Gram-Negative Bacterium *Escherichia coli*, *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, **73**(6), 1712-1720, doi: 10.1128/AEM.02218-06.

Park W., Shin H., Choi B., Rhim W.-K., Na K., Han D. K., Advanced Hybrid Nanomaterials for Biomedical Applications, *Progress in Materials Science*, 2020, **114**:100686, doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100686.

Pasinli A., Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2004, (4), 25-34.

Pawar A., Thakkar S., Misra M., A Bird's Eye View of Nanoparticles Prepared by Electrospraying: Advancements in Drug Delivery Field, *Journal of Controlled Release*, 2018, **286**, 179-200, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.07.036.

Peddieon J., Chamkha A. J., Modeling of Nanofluid Aggregation, *Current Nanomaterials*, 2016, **1**(2), 117-123, doi: 10.2174/2468187306666160624113251.

Penfold N. J. W., Parnell A. J., Molina M., Verstraete P., Smets J., Armes S. P., Layer-By-Layer Self-Assembly of Polyelectrolytic Block Copolymer Worms on A Planar Substrate, *Langmuir*, 2017, **33**(50), 14425-14436, doi: 10.1021/acs.langmuir.7b03571.

Pesci E. C., Milbank J. B. J., Pearson J. P., McKnight S., Kende A. S., Greenberg E. P., Iglewski B.H., Quinolone Signaling in The Cell-to-Cell Communication System of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 1999, **96**(20), 11229-11234, doi: 10.1073/pnas.96.20.11229.

Pier G. B., Ramphal R., 219 *Pseudomonas aeruginosa*, Editors: Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R., *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7<sup>th</sup> Edition, Churchill Livingstone Elsevier, ISBN: 978-0-4430-6839-3, Philadelphia, United States of America, 2835-2860, 2010.

Pliska N. N., *Pseudomonas aeruginosa* as The Main Causative Agent of Osteomyelitis and Its Susceptibility to Antibiotics, *Drug Research*, 2020, **70**(6), 280-285, doi: 10.1055/a-1150-2372.

Pokropivny V. V., Skorokhod, V. V., Classification of Nanostructures by Dimensionality and Concept of Surface Forms Engineering in Nanomaterial Science, *Materials Science and Engineering: C*, 2007, **27**(5-8), 990-993, doi: 10.1016/j.msec.2006.09.023.

Poole K., *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance to The Max, *Frontiers in Microbiology*, 2011, **2**:65, doi: 10.3389/fmicb.2011.00065.

Poole K., 9 *Pseudomonas aeruginosa*: Efflux Pumps, Editors: Yu E. W., Zhang Q., Brown M. H., *Microbial Efflux Pumps Current Research*, Caister Academic Press, ISBN: 978-1-908230-86-7 (e-book), Norfolk, UK, 175-206, 2013.

Prabhu S., Poulouse E. K., Silver Nanoparticles: Mechanism of Antimicrobial Action, Synthesis, Medical Applications, and Toxicity Effects, *International Nano Letters*, 2012, **2**(1):UNSP 32, doi: 10.1186/2228-5326-2-32.

Presterl E., Schahawi M. D.-E., Segagni Lusignani L., Paula H., Reilly J. S., 8 Bacteriology: Selected Bacteria and Diseases, Editors: Elisabeth Presterl E., Schahawi M. D.-E., Reilly J. S., *Basic Microbiology and Infection Control for Midwives*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN 978-3-030-02026-2 (e-book), Cham, Switzerland, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-02026-2\_8.

Price J. E., Chapman M. R., Phaged and Confused by Biofilm Matrix, *Nature Microbiology*, 2018, **3**(1), 2-3, doi: 10.1038/s41564-017-0078-2.

Procop W., Church D. L., Hall G. S., Janda W. M., Koneman E. W., Schreckenberger P. C., Woods G. L., *Koneman's Color Atlas & Textbook of Diagnostic Microbiology*, 7<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer Health, ISBN: 9781469829401 (e-book), China, 2017.

Protano C., Cammalleri V., Romano Spica V., Valeriani F., Vitali M., Hospital Environment as A Reservoir for Cross Transmission: Cleaning and Disinfection Procedures, *Annali Di Igiene Medicina Preventiva e di Comunita*, 2019, **31**(5), 436-448, doi: 10.7416/ai.2019.2305.

Purohit J., Chattopadhyay A., Singh N. K., Chapter 3 Green Synthesis of Microbial Nanoparticle: Approaches to Application, Editor: Prasad R., *Microbial Nanobionics Volume 2 Basic Research and Applications*, Springer Nature Switzerland AG, ISBN: 978-3-030-16534-5 (e-book), Cham, Switzerland, 35-60, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-16534-5\_3.

Rai M., Yadav A., Gade A., Silver Nanoparticles as A New Generation of Antimicrobials, *Biotechnology Advances*, 2009, **27**(1), 76-83, doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002.

Rasamiravaka T., Labtani Q., Duez P., El Jaziri M., The Formation of Biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of The Natural and Synthetic Compounds Interfering with Control Mechanisms, *Biomed Research International*, 2015, **2015**:759348, doi: 10.1155/2015/759348.

Ratti M., Naddeo J. J., Griepenburg J. C., O'Malley S. M., Bubb D. M., Klein E. A., Production of Metal Nanoparticles by Pulsed Laser-Ablation in Liquids: A Tool for Studying The Antibacterial Properties of Nanoparticles, *JOVE-Journal of Visualized Experiments*, 2017, (124):e55416, doi: 10.3791/55416.

Reffuveille F., Leneveu C., Chevalier S., Auffray Y., Rincé A., Lipoproteins of *Enterococcus faecalis*: Bioinformatic Identification, Expression Analysis and Relation to Virulence, *Microbiology*, 2011, **157**(Part: 11), 3001-3013, doi: 10.1099/mic.0.053314-0.

Resetco C., *Surface Modification of Nanoparticles for Biomedical Applications*, Polymer and Materials Science University of Toronto, 1-25, 2012.

Roe D., Karandikar B., Bonn-Savage N., Gibbins B., Rouillet J.-B., Antimicrobial Surface Functionalization of Plastic Catheters by Silver Nanoparticles, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, **61**(4), 869-876, doi: 10.1093/jac/dkn034.

Rogers B. A., Sidjabat H. E., Paterson D. L., *Escherichia coli* O25b-ST131: A Pandemic, Multiresistant, Community-Associated Strain, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, **66**(1), 1-14, doi: 10.1093/jac/dkq415.

RSHM, Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi, *T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı*, 1-116, 2010.

Russo T. A., Johnson J. R., Medical and Economic Impact of Extraintestinal Infections due to *Escherichia coli*: Focus on An Increasingly Important Endemic Problem, *Microbes and Infection*, 2003, **5**(5), 449-456, doi: 10.1016/S1286-4579(03)00049-2.

Sadikot R. T., Blackwell T. S., Christman J. W., Prince A. S., Pathogen-Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, **171**(11), 1209-1223, doi: 10.1164/rccm.200408-1044SO.

Saiman L., Prince A., *Pseudomonas aeruginosa* Pili Bind to AsialoGM1 Which is Increased on The Surface of Cystic Fibrosis Epithelial Cells, *JCI-The Journal of Clinical Investigation*, 1993, **92**(4), 1875-1880, doi: 10.1172/JCI116779.

Sandhu R. S., Aharwal R. P., Kumar S., Green Synthesis: A Novel Approach for Nanoparticles Synthesis, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2019, **10**(8), 3550-3562, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(8).3550-62.

Sarkar S., Release Mechanisms and Molecular Interactions of *Pseudomonas aeruginosa* Extracellular DNA, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, **104**(15), 6549-6564, doi: 10.1007/s00253-020-10687-9.

Schuler E., Chapter 7 Potential Risks and Remedies, Editor: Malsch N. H., *Biomedical Nanotechnology*, 1<sup>st</sup> Edition, CRC Press, Taylor & Francis, ISBN: 9780429132995 (e-book), Boca Raton, United States of America, 177-200, 2005, doi: 10.1201/9781420028621.

Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S., Synthesis and Effect of Silver Nanoparticles on The Antibacterial Activity of Different Antibiotics Against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 2007, **3**(2), 168-171, doi: 10.1016/j.nano.2007.02.001.

Sharma V. K., Yngard R. A., Lin Y., Silver Nanoparticles: Green Synthesis and Their Antimicrobial Activities, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2009, **145**(1-2), 83-96, doi: 10.1016/j.cis.2008.09.002.

Sherman J. M., The Streptococci, *Bacteriological Reviews*, 1937, **1**(1), 3-97.

Shiadeh S. M. J., Pormohammad A., Hashemi A., Lak P., Global Prevalence of Antibiotic Resistance in Blood-Isolated *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Infection and Drug Resistance*, 2019, **12**, 2713-2725, doi: 10.2147/IDR.S206084.

Shrout J. D., Chopp D. L., Just C. L., Hentzer M., Givskov M., Parsek M. R., The Impact of Quorum Sensing and Swarming Motility on *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation is Nutritionally Conditional, *Molecular Microbiology*, 2006, **62**(5), 1264-1277, doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05421.x.

Siddiqui S. H., Awan K. H., Javed F., Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy Against *Enterococcus faecalis* in Infected Root Canals: A Systematic Literature Review, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, **10**(4), 632-643, doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.07.006.

Silva P., Silveira A. P., Bonatto C. C., Reis I. G., Milreu P. V., Chapter 26 Silver Nanoparticles as Antimicrobial Agents: Past, Present, and Future, Editors: Ficaí A., Grumezescu A. M., *Nanostructures for Antimicrobial Therapy Nanostructures in Therapeutic Medicine Series*, Matthew Deans, Elsevier, ISBN: 978-0-323-46152-8, Netherlands, United Kingdom, United States, 577-596, 2017, doi: 10.1016/B978-0-323-46152-8.00026-3.

Singh H., Das S., Yadav J., Srivastava V. K., Jyoti A., Kaushik S., In Search of Novel Protein Drug Targets for Treatment of *Enterococcus faecalis* Infections, *Chemical Biology & Drug Design*, 2019, **94**(4), 1721-1739, doi: 10.1111/cbdd.13582.

Smith D. R., Fickett F. R., Low-Temperature Properties of Silver, *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, 1995, **100**(2), 119-171, doi: 10.6028/jres.100.012.

Sondi I., Salopek-Sondi B., Silver Nanoparticles as Antimicrobial Agent: A Case Study on *E. coli* as A Model for Gram-Negative Bacteria, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2004, **275**(1), 177-182, doi: 10.1016/j.jcis.2004.02.012.

Soo-Hwan K., Lee H.-S., Ryu D.-S., Choi S.-J., Lee D.-S., Antibacterial Activity of Silver-Nanoparticles Against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, *Korean Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, **39**(1), 77-85.

Söğüt E., Seydim A. C., Biyobazlı Nanokompozitler ve Gıda Ambalajlamadaki Uygulamaları, *Gıda*, 2017, **47**(6), 821-833, doi: 10.15237/gida.GD17084.

Stover C. K., Pham X. Q., Erwin A. L., Mizoguchi S. D., Warren P., Hickey M. J., Brinkman F. S. L., Hufnagle W. O., Kowalik D. J., Lagrou M., Garber R. L., Goltry L., Tolentino E., Westbrook-Wadman S., Yuan Y., Brody L. L., Coulter S. N., Folger K. R., Kas A., Larbig K., Lim R., Smith K., Spencer D., Wong G. K.-S., Wu Z., Paulsen I. T., Reizer J., Saier M. H., Hancock R. E. W., Lory S., Olson M. V., Complete Genome Sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, An Opportunistic Pathogen, *Nature*, 2000, **406**(6799), 959-964, doi: 10.1038/35023079.

Strateva T., Yordanov D., *Pseudomonas aeruginosa* - A Phenomenon of Bacterial Resistance, *Journal of Medical Microbiology*, 2009, **58**(9), 1133-1148, doi: 10.1099/jmm.0.009142-0.

Stratton C. W., *Pseudomonas aeruginosa*, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1983, **4**(1), 36-40, doi: 10.1017/S0195941700057647.

Sun T., Zhang Y. S., Pang B., Hyun D. C., Yang M., Xia Y., Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2014, **53**(46), 12320-12364, doi: 10.1002/anie.201403036.

Sutterwala F. S., Mijares L. A., Li L., Ogura Y., Kazmierczak B. I., Flavell R. A., Immune Recognition of *Pseudomonas aeruginosa* Mediated by The IPAF/NLRC4 Inflammasome, *Journal of Experimental Medicine*, 2007, **204**(13), 3235-3245, doi: 10.1084/jem.20071239.

Şimşek B., 2 Bakterilerin Genel Özellikleri, Editör: Kısa Ö., *Sağlık Bilimlerinde Mikrobiyoloji*, Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti., ISBN: 978-605-335-055-2, İstanbul, Türkiye, 9-18, 2014.

Tağrikulu H., Memiş D., İnal M. T., Turan N., Yoğun Bakım Hastalarında Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansının Araştırılması, *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 2016, **14**(1), 28-38, doi: 10.4274/tybdd.30602.

Tahrioui A., Ortiz S., Azuama O. C., Bouffartigues E., Benalia N., Tortuel D., Maillot O., Chemat S., Kritsanida M., Feuilloley M., Orange N., Michel S., Lesouhaitier O., Cornelis P., Grougnet R., Boutefnouchet S., Chevalier S., Membrane-Interactive Compounds from *Pistacia lentiscus* L. Thwart *Pseudomonas aeruginosa* Virulence, *Frontiers in Microbiology*, 2020, **11**:1068, doi: 10.3389/fmicb.2020.01068.

Taniguchi N., On The Basic Concept of “Nano-Technology”, *Proceedings of The International Conference on Production Engineering*, Tokyo, 1974.

Tapader R., Basu S., Pal A., Secreted Proteases: A New Insight in The Pathogenesis of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*, *International Journal of Medical Microbiology*, 2019, **309**(3-4), 159-168, doi: 10.1016/j.ijmm.2019.03.002.

Teo B. M., Chen F., Hatton T. A., Grieser F., Ashokkumar M., Novel One-Pot Synthesis of Magnetite Latex Nanoparticles by Ultrasound Irradiation, *Langmuir*, 2009, **25**(5), 2593-2595, doi: 10.1021/la804278w.

Thiercelin M. E., Sur Un Diplocoque Saprophyte De L'intestin Susceptible De Devenir Pathogen, *Comptes Rendus Des Séances De La Société De Biologie Et De Ses Filiales*, 1899, 269-271.

Tong S. Y. C., Davis J. S., Eichenberger E., Holland T. L., Fowler V. G., Jr., *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management, *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, **28**(3), 603-661, doi: 10.1128/CMR.00134-14.

Touchon M., Hoede C., Tenaillon O., Barbe V., Baeriswyl S., Bidet P., Bingen E., Bonacorsi S., Bouchier C., Bouvet O., Calteau A., Chiapello H., Clermont O., Cruveiller S., Danchin A., Diard M., Dossat C., El Karoui M., Frapy E., Garry L., Ghigo J. M., Gilles A. M., Johnson J., Le Bouguéne C., Lescat M., Mangenot S., Martinez-Jéhanne V., Matic I., Nassif X., Oztas S., Petit M. A., Pichon C., Rouy Z., Saint Ruf C., Schneider D., Tourret J., Vacherie B., Vallenet D., Médigue C., Rocha E. P. C., Denamur E., Organised Genome Dynamics in The *Escherichia coli* Species Results in Highly Diverse Adaptive Paths, *PLOS Genetics*, 2009, **5**(1):e1000344, doi: 10.1371/journal.pgen.1000344.

URL-1: <https://www.cdc.gov/>, (Ziyaret tarihi: 23 Mart 2020).

URL-2: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/08/20050811-6.htm>, (Ziyaret tarihi: 23 Mart 2020).

URL-3: <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FFB4D4840AE4FCEEB1>, (Ziyaret tarihi: 16 Ocak 2020).

URL-4: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/staph.html>, (Ziyaret tarihi: 08 Nisan 2020).

URL-5: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>, (Ziyaret tarihi: 26 Nisan 2020).

URL-6: <https://www.cdc.gov/ecoli/>, (Ziyaret tarihi: 11 Haziran 2020).

URL-7: <https://www.nature.com/subjects/escherichia-coli>, (Ziyaret tarihi: 11 Haziran 2020).

URL-8: <https://www.nationalgeographic.org/encyclopedia/escherichia-coli-e-coli>, (Ziyaret tarihi: 11 Haziran 2020).

URL-9: <https://medlineplus.gov/ecoliinfections.html>, (Ziyaret tarihi: 09 Haziran 2020).

URL-10: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>, (Ziyaret tarihi: 10 Haziran 2020).

URL-11: <https://www.cdc.gov/ecoli/general/index.html>, (Ziyaret tarihi: 12 Haziran 2020).

URL-12: <http://www.antimicrobe.org/b104.asp>, (Ziyaret tarihi: 09 Haziran 2020).

URL-13: <https://www.fda.gov/food/foodborne-pathogens/escherichia-coli-e-coli#Symptoms>, (Ziyaret tarihi: 09 Haziran 2020).

URL-14: <https://www.honeymangroup.com/laboratories/articles/pseudomonas-aeruginosa/>, (Ziyaret tarihi: 01 Eylül 2020).

URL-15: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>, (Ziyaret tarihi: 31 Ağustos 2020).

URL-16: <https://www.nano.gov/nanotech-101/special>, (Ziyaret tarihi: 01 Kasım 2020).

URL-17: <https://mirkin-group.northwestern.edu/project/dip-pen-nanolithograph/>, (Ziyaret tarihi: 01 Haziran 2021).

URL 18: <https://www.phornano.com/4ngold>, (Ziyaret tarihi: 24 Kasım 2020).

URL-19: <http://shop.bsigroup.com/ProductDetail/?pid=000000000030214797>, (Ziyaret tarihi: 21 Ekim 2020).

URL-20: [http://archives.esf.org/fileadmin/Public\\_documents/Publications/Nanomedicine\\_01.pdf](http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine_01.pdf), (Ziyaret tarihi: 27 Eylül 2020).

URL-21: <https://etp-nanomedicine.eu/about-nanomedicine/what-is-nanomedicine/>, (Ziyaret tarihi: 27 Eylül 2020).

URL-22: <https://pvcmed.org/>, (Ziyaret tarihi: 06 Aralık 2020).

URL-23: <https://www.lgcstandards-atcc.org/>, (Ziyaret tarihi: 06 Aralık 2020).

URL-24: [www.eucast.org](http://www.eucast.org), (Ziyaret tarihi: 01 Haziran 2021).

URL-25: <https://www.tmc-online.org>, (Ziyaret tarihi: 01 Haziran 2021).

URL-26: <https://bionumbers.hms.harvard.edu/bionumber.aspx?s=n&v=2&id=101308>, (Ziyaret tarihi: 13 Şubat 2021).

Ünlü C. G., 3.10 Grafen, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 227-234, 2018.

Vajtai R., 1. Science and Engineering of Nanomaterials, Editor: Vajtai R., *Springer Handbook of Nanomaterials*, Springer Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-642-20595-8 (e-book), Germany, 1-36, 2013, doi: 10.1007/978-3-642-20595-8\_1.



Van den Beucken J. J. J. P., Walboomers X. F., Jansen J. A., Chapter 3 Implants and Prostheses, Editor: Malsch N. H., *Biomedical Nanotechnology*, 1<sup>st</sup> Edition, CRC Press, Taylor & Francis, ISBN: 9780429132995 (e-book), Boca Raton, United States of America, 41-74, 2005, doi: 10.1201/9781420028621.

Van Elsas J. D., Semenov A. V., Costa R., Trevors J. T., Survival of *Escherichia coli* in The Environment: Fundamental and Public Health Aspects, *The ISME Journal*, 2011, **5**(2), 173-183, doi: 10.1038/ismej.2010.80.

Van Tyne D., Martin M. J., Gilmore M. S., Structure, Function, and Biology of The *Enterococcus faecalis* Cytolysin, *Toxins*, 2013, **5**(5), 895-911, doi: 10.3390/toxins5050895.

Veesenmeyer J. L., Hauser A. R., Lisboa T., Rello J., *Pseudomonas aeruginosa* Virulence and Therapy: Evolving Translational Strategies, *Critical Care Medicine*, 2009, **37**(5), 1777-1786, doi: 10.1097/CCM.0b013e31819ff137.

Ventre I., Goodman A. L., Vallet-Gely I., Vasseur P., Soscia C., Molin S., Bleves S., Lazdunski A., Lory S., Filloux A., Multiple Sensors Control Reciprocal Expression of *Pseudomonas aeruginosa* Regulatory RNA and Virulence Genes, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 2006, **103**(1), 171-176, doi: 10.1073/pnas.0507407103.

Vo-Dinh T., 1 Nanotechnology at The Frontier of Biology and Medicine, Editor: Vo-Dinh, *Nanotechnology in Biology and Medicine Methods, Devices, and Applications*, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press Taylor & Francis Group, ISBN: 9781315374581 (e-book), Boca Raton, United States of America, 1-15, 2018.

Voidazan S., Albu S., Toth R., Grigorescu B., Rachita A., Moldovan I., Healthcare Associated Infections-A New Pathology in Medical Practice?, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, **17**(3):760, doi: 10.3390/ijerph17030760.

Von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G., Nasal Carriage as A Source of *Staphylococcus aureus* Bacteremia, *New England Journal of Medicine*, 2001, **344**(1), 11-16. doi: 10.1056/NEJM200101043440102.

Yakar A., 3.1 Doğal Nanoparçacıklar, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 131-153, 2018b.

Yakar A., 3.13 Nanomalzemelerin Yüzey Modifikasyonu, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 248-254, 2018d.

Yakar Z., 1.2 Nanoteknolojinin Tarihi, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 19-30, 2018a.

Yakar Z., 1.3 Nanoteknolojinin Gelişimi, Editörler: Ersöz M., Işıtan A., Balaban M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, 1.Baskı, UNINANO Evrensel Nanoteknoloji Becerileri Geliştirme ve Motivasyon Kazandırma Proje No: 2016-1-TR01-KA2030034520, ISBN: 978-975-6992-80-7, Bilal Ofset Basım, Yayın & Matbaacılık, Denizli, Türkiye, 31-46, 2018c.

Yalamaç E., Elementel Analiz için X-ışını Spektrometresi, <http://emreyalamac.cbu.edu.tr/wp-content/uploads/2018/05/XRF.pdf>, (Ziyaret tarihi: 04 Aralık 2020)

Yalçın N., Bölüm II Bakterioloji Konu 82 Hastane İnfeksiyonlarına Yol açan Bakteriler, Editör: Cengiz A. T., Bölüm Editörü: Cengiz A. T., *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*, Güneş Yayınevi, ISBN: 975-277-019-3, Ankara, 713-718, 2004.

Yanık F., *Triticum aestivum* L. (Buğday)'da Gümüş Nanopartikülleri ile Oluşturulmuş Programlı Hücre Ölümünün Belirlenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Biyoloji Programı, İstanbul, 2019, 570271.

Yetişgin A. A., Cetinel S., Zuvin M., Kosar A., Kutlu O., Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications, *Molecules*, 2020, **25**(9):2193, 1-31, doi: 10.3390/molecules25092193.

Yu Z., Zhao Y., Gao B., Liu X., Jia L., Zhao F., Ma J., Performance of Novel A Ag-n-TiO<sub>2</sub>/PVC Reinforced Hollow Fiber Membrane Applied in Water Purification: In Situ Antibacterial Properties and Resistance to Biofouling, *RSC Advances*, 2015, **5**(118), 97320-97329, doi: 10.1039/c5ra18185b.

Zhang L., Webster, T. J., Nanotechnology and Nanomaterials: Promises for Improved Tissue Regeneration, *Nano Today*, 2009, **4**(1), 66-80, doi: 10.1016/j.nantod.2008.10.014.

Zhao Y., Sultan D., Liu Y., 2 Biodistribution, Excretion, and Toxicity of Nanoparticles, Editors: Cui W., Zhao X., *Theranostic Bionanomaterials*, Matthew Deans, Elsevier, ISBN: 978-0-12-815341-3, India, 27-53, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-815341-3.00002-X.

Zorba Aras N., Farklı Oranlarla Hazırlanan Gümüş Nanopartikül (AgNP) ve Polivinilklorür (PVC) Kompozitlerin Antibakteriyel ve Antibiyofilm Özelliklerinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Ankara, 2017, 450574.

Zsigmondy R. A., Properties of Colloids, *Nobel Lecture*, 45-57, 1926.

Walter D., Contributions: Primary Particles - Agglomerates - Aggregates, Edited by Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Nanomaterials, *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Federal Republic of Germany*, 9-24, 2013, doi: 10.1002/9783527673919.oth1.

Wang L., Hu C., Shao L., The Antimicrobial Activity of Nanoparticles: Present Situation and Prospects for The Future, *International Journal of Nanomedicine*, 2017, **12**, 1227-1249, doi: 10.2147/IJN.S121956.

Webb J. S., Thompson L. S., James S., Charlton T., Tolker-Nielsen T., Koch B., Givskov M., Kjelleberg S., Cell Death in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Development, *Journal of Bacteriology*, 2003, **185**(15), 4585-4592, doi: 10.1128/JB.185.15.4585-4592.2003.

Weiner-Lastinger L. M., Abner S., Edwards J. R., Kallen A. J., Karlsson M., Magill S. S., Pollock D., See I., Soe M. M., Walters M. S., Dudeck M. A., Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Adult Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to The National Healthcare Safety Network, 2015-2017, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2020a, **41**(1): PII S0899823X19002964, 1-18, doi: 10.1017/ice.2019.296.

Weiner-Lastinger L. M., Abner S., Benin A. L., Edwards J. R., Kallen A. J., Karlsson M., Magill S. S., Pollock D., See I., Soe M. M., Walters M. S., Dudeck M. A., Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Pediatric Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to The National Healthcare Safety Network, 2015-2017, *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2020b, **41**(1):PII S0899823X19002976, 19-30, doi: 10.1017/ice.2019.297.

Wertheim H. F., Melles D. C., Vos M. C., Van Leeuwen W., Van Belkum A., Verbrugh H. A., Nouwen J. L., The Role of Nasal Carriage in *Staphylococcus aureus* Infections, *Lancet Infectious Diseases*, 2005, **5**(12), 751-762, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.

WHO, Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics, *World Health Organization*, 1-7, 2017, [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25\\_Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25_Feb-ET_NM_WHO.pdf), (Ziyaret tarihi: 20 Temmuz 2020).

Wijnhoven S. W. P., Peijnenburg W. J. G. M., Herberts C. A., Hagens W. I., Oomen A. G., Heugens E. H. W., Roszek B., Bisschops J., Gosens I., Van De Meent D., Dekkers S., De Jong W. H., Van Zijverden M., Sips A. J. A. M., Geertsma R. E., Nano-Silver – A Review of Available Data and Knowledge Gaps in Human and Environmental Risk Assessment, *Nanotoxicology*, 2009, **3**(2), 109-138, doi: 10.1080/17435390902725914.

Wiles T. J., Kulesus R. R., Mulvey M. A., Origins and Virulence Mechanisms of Uropathogenic *Escherichia coli*, *Experimental and Molecular Pathology*, 2008, **85**(1), 11-19, doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007.

Willey J. M., Sherwood L. M., Woolverton C. J., *Prescott's Microbiology*, 9<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill, ISBN: 978-0-07-340240-6, New York, United States of America, 2014.

Wilson R., Dowling R. B., Lung Infections. 3. *Pseudomonas aeruginosa* and Other Related Species, *Thorax*, 1998, **53**(3), 213-219, doi: 10.1136/thx.53.3.213.

Wirth R., The Sex Pheromone System of *Enterococcus faecalis* More Than Just A Plasmid-Collection Mechanism?, *European Journal of Biochemistry*, 1994, **222**(2), 235-246, doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18862.x.

Wolfgang M. C., Kulasekara B. R., Liang X., Boyd D., Wu K., Yang Q., Miyada C. G., Lory S., Conservation of Genome Content and Virulence Determinants Among Clinical and Environmental Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 2003, **100**(14), 8484-8489, doi: 10.1073/pnas.0832438100.

Wu S., Altenried S., Zogg A., Zuber F., Maniura-Weber K., Ren Q., Role of The Surface Nanoscale Roughness of Stainless Steel on Bacterial Adhesion and Microcolony Formation, *ACS Omega*, 2018, **3**(6), 6456-6464, doi: 10.1021/acsomega.8b00769.

Wu W., Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W.-S., Recent Progress on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Surface Functional Strategies and Biomedical Applications, *Science and Technology of Advanced Materials*, 2015, **16**(2):023501, doi: 10.1088/1468-6996/16/2/023501.



**EKLER**

**EK-A**

Tablo A.1. Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>UTI</b>	<b>Urinary Tract Infection</b>	<b>ÜSE</b>	<b>Üriner Sistem Enfeksiyonu</b>
UTI-CAT	Catheter–related urinary tract infection	ÜSE-KAT	Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu
UTI-SUTI	Symptomatic urinary tract infection	ÜSE-SEMP	Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu
UTI-ASB	Asymptomatic bacteriuria	ÜSE-ASEB	Aseptomatik bakteriüri
UTI-OUTI	Other infections of the urinary tract	ÜSE-DÜSE	Üriner sistemin diğer enfeksiyonları
<b>SSI</b>	<b>Surgical Site Infection (SSI)</b>	<b>CAE</b>	<b>Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE)</b>
SSI-SKIN	Superficial incisional SSI (SSI-Skin)	CAE-CİLT	Yüzeyel insizyonel CAE
		CAE-CİLT-PRİ <sup>1</sup>	Yüzeyel insizyonel primer CAE
		CAE-CİLT-SEK <sup>1</sup>	Yüzeyel insizyonel sekonder CAE
SSI-ST	Deep incisional SSI (SSI-Soft Tissue)	CAE-YD	Derin insizyonel CAE
		CAE-YD-PR <sup>1</sup>	Derin insizyonel primer CAE
		CAE-YD-SEK <sup>2</sup>	Derin insizyonel sekonder CAE
SSI-OS	Organ/Space SSI	CAE-OB	Organ/Boşluk tipi CAE
SSI-BONE <sup>3</sup>	SSI-Osteomyelitis	CAE-KEMK <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen osteomyelit
SSI-BRST <sup>3</sup>	SSI-Breast abscess or mastitis	CAE-MEME <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen meme absesi veya mastit
SSI-CARD <sup>3</sup>	SSI-Mycocarditis or pericarditis	CAE-KARD <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen miyokardit veya perikardit

Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>SSI</b>	<b>Surgical Site Infection (SSI)</b>	<b>CAE</b>	<b>Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE)</b>
SSI-DISC <sup>3</sup>	SSI-Disc space	CAE-DİSK <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen diskitis
SSI-EAR <sup>3</sup>	SSI-Ear, mastoid	CAE-KULK <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen kulak ve mastoid enfeksiyonu
SSI-EMET <sup>3</sup>	SSI-Endometritis	CAE-EMET <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen endometrit
SSI-ENDO <sup>3</sup>	SSI- Endocarditis	CAE-ENDO <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen endokardit
SSI-EYE <sup>3</sup>	SSI-Eye, other than conjunctivitis	CAE-GÖZ <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen konjonktivit dışı diğer göz enfeksiyonu
SSI-GIT <sup>3</sup>	SSI-Gastrointestinal tract	CAE-GİS <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen gastrointestinal sistem enfeksiyonu
SSI-IAB <sup>3</sup>	SSI-Intraabdominal, not specified elsewhere	CAE-İAB <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen intraabdominal enfeksiyon (başka yerde tanımlanmamış)
SSI-IC <sup>3</sup>	SSI-Intracranial, brain abscess or dura	CAE-İK <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen intrakranial enfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural enfeksiyon)
SSI-JNT <sup>3</sup>	SSI-Joint or bursa	CAE-EKLM <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen kemik veya eklem enfeksiyonu
SSI-LUNG <sup>3</sup>	SSI-Other infections of the lower respiratory tract	CAE-AKÇİ <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen alt solunum yollarının diğer enfeksiyonları
SSI-MED <sup>3</sup>	SSI-Mediastinitis	CAE-MEDİ <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen mediastinit
SSI-MEN <sup>3</sup>	SSI-Meningitis or ventriculitis	CAE-MENE <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen menenjit

Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>SSI</b>	<b>Surgical Site Infection (SSI)</b>	<b>CAE</b>	<b>Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE)</b>
SSI-ORAL <sup>3</sup>	SSI-Oral cavity (mouth, tongue, gums)	CAE-AĞIZ	Cerrahi girişim sonrası gelişen ağız boşluğu enfeksiyonu (ağız, dil, diş etleri)
SSI-OREP <sup>3</sup>	SSI-Other male or female reproductive tract	CAE-DÜRE <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen erkek veya kadın üreme sisteminin diğer enfeksiyonları
SSI-OUTI <sup>3</sup>	SSI-Other infections of the urinary tract	CAE-DÜŞİ <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen üriner sistemin diğer enfeksiyonları
SSI-SA <sup>3</sup>	SSI-Spinal abscess without meningitis	CAE-SPAB <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen spinal abse (menenjit olmaksızın)
SSI-SINU <sup>3</sup>	SSI-Sinusitis	CAE-SİNÜ <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen sinüzit
SSI-UR <sup>3</sup>	SSI-Upper respiratory tract, pharyngitis	CAE-ÜSOL <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen üst solunum yolu enfeksiyonu (farenjit, larenjit, epiglottit)
SSI-VASC <sup>3</sup>	SSI- Arterial or venous infection	CAE-VASK <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen arteriyel veya venöz enfeksiyon
SSI-VCUF <sup>3</sup>	SSI-Vaginal cuff	CAE-VAJN <sup>3</sup>	Cerrahi girişim sonrası gelişen vajen enfeksiyonu
<b>PNEU</b>	<b>Pneumonia</b>	<b>PNÖM</b>	<b>Pnömoni</b>
PNEU-VAP	Ventilator-associated pneumonia	PNÖM-VİP	Ventilatör ilişkili pnömoni
		PNÖM-VİP-CS	Cerrahi sonrası gelişen VİP
PNEU-PNEU		PNÖM-PNÖM	Pnömoni
		PNÖM-PNÖM-CS	Cerrahi sonrası gelişen nozokomiyal pnömoni



Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>BSI</b>	<b>Bloodstream Infection</b>	<b>KDE</b>	<b>Kan Dolaşımı Enfeksiyonu</b>
BSI-LCBI	Laboratory-confirmed bloodstream infection	BAKT-LAB	Laboratuvar tarafından kanıtlanmış bakteremi (primer bakteremi)
BSI-CATH	Catheter-associated bloodstream infection	BAKT-KAT	Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
BSI-CSEP	Clinical sepsis	KLİN-SEPS	Klinik sepsis
<b>BJ</b>	<b>Bone and Joint Infection</b>	<b>KE</b>	<b>Kemik ve Eklem Enfeksiyonu</b>
BJ-BONE	Osteomyelitis	KE-KEMK	Osteomyelit
BJ-JNT	Joint or bursa	KE-EKLM	Eklem veya bursa enfeksiyonu
BJ-DISC	Disc space	KE-DİSK	Diskitis
<b>CNS</b>	<b>Central Nervous System Infection</b>	<b>MSS</b>	<b>Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonu</b>
CNS-IC	Intracranial infection	MSS-İK	İntrakranial enfeksiyon (beyin absesi, subdural veya epidural enfeksiyon)
CNS-MEN	Meningitis	MSS-MENE	Menenjit
CNS-SA	Spinal abscess without meningitis	MSS-SPAB	Menenjit olmaksızın spinal abse
<b>CVS</b>	<b>Cardiovascular System Infection</b>	<b>KVS</b>	<b>Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonu</b>
CVS-VASC	Arterial or venous infection	KVS-VASK	Arteriyel veya venöz enfeksiyon
CVS-ENDO	Endocarditis	KVS-ENDO	Endokardit
CVS-CARD	Myocarditis or pericarditis	KVS-KARD	Miyokardit veya perikardit

Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>CVS</b>	<b>Cardiovascular System Infection</b>	<b>KVS</b>	<b>Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonu</b>
CVS-MED	Mediastinitis	KVS-MEDİ	Mediastinit
<b>EENT</b>	<b>Ear, Eye, Nose, Throat or Mouth Infection</b>	<b>GKBB</b>	<b>Göz, Kulak, Burun, Boğaz Enfeksiyonu</b>
EENT-CONJ	Conjunctivitis	GKBB-KONJ	Konjonktivit
EENT-EYE	Other than conjunctivitis	GKBB-GÖZ	Konjonktivit dışında diğer göz enfeksiyonları
EENT-EAR	Mastoid	GKBB-KULK	Kulak ve mastoid enfeksiyonu
EENT-ORAL	Cavity (mouth, tongue, gums)	GKBB-AĞIZ	Ağız boşluğunun (ağız, dil, diş etleri) enfeksiyonları
EENT-SINU	Sinusitis	GKBB-SİNÜ	Sinüzit
EENT-UR	Upper respiratory tract, pharyngitis, laryngitis, epiglottitis	GKBB-ÜSOL	Üst solunum yollarının enfeksiyonu (farenjit, larenjit, epiglottit)
<b>GI</b>	<b>Gastrointestinal System Infection</b>	<b>Gİ</b>	<b>Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu</b>
GI-GE	Gastroenteritis	Gİ-GE	Gastroenterit
GI-GIT	Gastrointestinal tract	Gİ-GİS	Gastrointestinal sistem
GI-HEP	Hepatitis	Gİ-HEP	Hepatit
GI-IAB	Intraabdominal, not specified elsewhere	Gİ-İAB	İntraabdominal enfeksiyon (başka yerde tanımlanmamış)
GI-NEC	Necrotising enterocolitis	Gİ-NEK	Nekrotizan enterokolit

Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>LRI</b>	<b>Lower Respiratory Tract Infection, Other Than Pneumonia</b>	<b>DASO</b>	<b>Alt Solunum Yollarının Diğer Enfeksiyonu (Pnömoni dışı)</b>
LRI-BRON	Bronchitis, tracheobronchitis, tracheitis without evidence of pneumonia	DASO-BRON	Pnömoniye ait bir kanıt bulunmaksızın bronşit, trakeobronşit, trakeit
LRI-LUNG	Other infections of the lower respiratory tract	DASO-AKÇİ	Alt solunum yollarının diğer enfeksiyonları
<b>REPR</b>	<b>Reproductive Tract Infection</b>	<b>ÜRME</b>	<b>Üreme Sisteminin Enfeksiyonu</b>
REPR-EMET	Endometritis	ÜRME-EMET	Endometrit
REPR-EPIS	Episiotomy	ÜRME-EPİZ	Epizyotomi enfeksiyonu
REPR-VCUFF	Vaginal cuff	ÜRME-VAJN	Vajen enfeksiyonu
REPR-OREP	Other infections of the male or female reproductive tract	ÜRME-DÜRE	Erkek veya kadın üreme sisteminin diğer enfeksiyonları
<b>SST</b>	<b>Skin, Soft Tissue Infection</b>	<b>CYD</b>	<b>Cilt, Yumuşak Doku Enfeksiyonu</b>
SST-SKIN	Skin	CYD-CİLT	Cilt enfeksiyonu
SST-ST	Soft tissue	CYD-YD	Yumuşak doku enfeksiyonu
SST-DECU	Decubitus ulcer	CYD-DEKÜ	Dekübit ülseri enfeksiyonu
SST-BURN	Burn	CYD-YANK	Yanık enfeksiyonu
SST-BRST	Breast abscess or mastitis	CYD-MEME	Meme absesi veya mastit
SST-UMB	Omphalitis	CYD-UMB	Omfalit
SST-PUST	Infant pustulosis	CYD-PÜST	İnfant püstülozis

Tablo A.1.(Devam) Centers for disease control and prevention tanımlarına göre hastane enfeksiyonu tipleri (RSHM, 2010)

ORJİNAL BAŞLIK		TÜRKÇE KARŞILIK	
NHSN Code	Definition	UHESA Kodu	Tanım
<b>SST</b>	<b>Skin, Soft Tissue Infection</b>	<b>CYD</b>	<b>Cilt, Yumuşak Doku Enfeksiyonu</b>
SST-CIRC	Newborn circumcision	CYD-SÜNN	Yenidoğanın sünnet yeri enfeksiyonu
<b>SYS</b>	<b>Systemic Infection</b>	<b>SİS</b>	<b>Sistemik Enfeksiyon</b>
SYS-DI	Disseminated infection	SİS-YE	Yaygın (dissemine enfeksiyon)

<sup>1</sup> Enfeksiyon hızları hesaplanırken CAE-CİLT kategorisine dahil edilecek, ayrıca CAE-CİLT-PRİ ve CAE-CİLT-SEK hızları da alınacak

<sup>2</sup> Enfeksiyon hızları hesaplanırken CAE-YD kategorisine dahil edilecek, ayrıca CAE-YD-PRİ ve CAE-YC-SEK hızları da alınacak

<sup>3</sup> Enfeksiyon hızları hesaplanırken CAE-OB kategorisine dahil edilecek, ayrıca tüm alt başlıklara ait hızlar alınacak

## EK-B



Ulusal Hastane Enfeksiyonları  
Sürveyans ve Kontrol Birimi

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı



### Erişkin Hasta Formu

Servis: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**Hasta kimlik yatış bilgileri:**

Adı, Soyadı: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Dosya no.: \_\_\_\_\_ TC Kimlik no.: \_\_\_\_\_  
Doğum tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Cinsiyet: Erkek  Kadın  Tel.no: \_\_\_\_\_  
Yatış Tanısı: \_\_\_\_\_ Servis/Oda/Yatak No. \_\_\_\_  
Hastane Yatış Tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Hastane Çıkış Tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Apache II (YBÜ): \_\_\_\_  
Servis Yatış Tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Servis Çıkış Tarihi: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_  
Sonuç: Taburcu  Sevk  Eksitus  Hastane enfeksiyonuna bağlı  Hastane enfeksiyonu dışı  Nedeni açıklanamayan

**Altta yatan hastalıklar:**

1.	4.
2.	5.
3.	6.

**Risk faktörleri:**

Ameliyat dreni	<input type="checkbox"/>	İdrar sondası	<input type="checkbox"/>	Periton diyalizi	<input type="checkbox"/>
Bilinç kapallığı	<input type="checkbox"/>	İmmüsupresyon	<input type="checkbox"/>	Pulmoner arter kateteri	<input type="checkbox"/>
Biyopsi	<input type="checkbox"/>	İntraaortik balon pompası	<input type="checkbox"/>	Rektoskopi/rektosigmoidoskopi	<input type="checkbox"/>
Bronkoskopi	<input type="checkbox"/>	Kolostomi	<input type="checkbox"/>	Santral venöz kateter	<input type="checkbox"/>
Diğer drenaj kateteri	<input type="checkbox"/>	Lomber ponksiyon	<input type="checkbox"/>	Sistofiks	<input type="checkbox"/>
Eksternal safra drenajı	<input type="checkbox"/>	Lomber/ventriküler drenaj kateteri	<input type="checkbox"/>	Solunum Yetmezliği	<input type="checkbox"/>
Endotrakeal entübasyon	<input type="checkbox"/>	Mekanik ventilasyon	<input type="checkbox"/>	Torasentez	<input type="checkbox"/>
Enteral beslenme	<input type="checkbox"/>	Nazogastrik tüp	<input type="checkbox"/>	Trakeotomi	<input type="checkbox"/>
ERCP	<input type="checkbox"/>	Nefrostomi	<input type="checkbox"/>	Total parenteralnütrisyon (SVK ile)	<input type="checkbox"/>
Gastrostomi	<input type="checkbox"/>	Parasentez	<input type="checkbox"/>	Transfüzyon	<input type="checkbox"/>
Göğüs tüpü	<input type="checkbox"/>	Periferik arteryel kateter	<input type="checkbox"/>	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi	<input type="checkbox"/>
Hemodiyaliz	<input type="checkbox"/>	Periferik venöz kateter	<input type="checkbox"/>	Yabancı cisim	<input type="checkbox"/>
H <sub>2</sub> reseptör blokleri	<input type="checkbox"/>	Perikard tüpü	<input type="checkbox"/>	Yanık	<input type="checkbox"/>
Diğer				Diğer	

**Hastane enfeksiyonları:**

Tanı	Tanı tarihi	Etken
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

**Kullanılan Antibiyotikler**

	Empirik tedavi				Kültür sonucuna göre tedavi			
	Adı	Doz	Başlangıç	Bitiş	Adı	Doz	Başlangıç	Bitiş
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								

Şekil B.1. Erişkin hasta formu (RSHM, 2010)

### Kültür Sonuçları

	1			2			3			4			5			6		
Örnek																		
Örnek Alınan Tarih																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P. aeruginosa</i> / KD																		
<i>A. baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonok																		
MRKNS																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Amantadin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amfoterisin B (deoksikolat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amfoterisin B (lipid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amikasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amoksisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amoksisilin-klavulanat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ampisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ampisilin-sulbaktam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiretroviral ilaç	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asiklovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Azitromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aztreonam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bakampisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dapson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diritromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doksisiklin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embutol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eritromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ertapenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etambutol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Famsiklovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flukonazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flusitozin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fosfomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Foskarnet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gansiklovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gatifloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gemifloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gentamisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Itrakonazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İmipenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İzoniazid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kanamisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kapreomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karbenisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaspofungin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ketokonazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, KD: Karbapenem direnci  
VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilocoklar

D: Duyarlı OD: Orta Duyarlı

### Şekil B.1.(Devam) Erişkin hasta formu (RSHM, 2010)

	1			2			3			4			5			6		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P. aeruginosa</i> / KD																		
<i>A. baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Klaritromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klindamisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kloramfenikol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kolistin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levofloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linezolid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linkomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lorakarbef	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meropenem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metronidazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Minosiklin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moksifloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morfazinamid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nafsilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Netilmisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nitrofurantoin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nitroturantom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norfloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oflaksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oksasilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ornidazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osetamivir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paraaminosalisilik asit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penisilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penisilin G	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penisilin prokam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penisilin V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pentamidin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piperasilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piperasilin-tazobaktam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirazinamid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirimetamin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Polimiksin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quinupristin-Dalfopristin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rifabutin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rifampin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, KD: Karbapenem direnci  
VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafylokoklar

D: Duyarlı OD: Orta Duyarlı

Şekil B.1.(Devam) Erişkin hasta formu (RSHM, 2010)

	1			2			3			4			5			6		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P. aeruginosa</i> / KD																		
<i>A. baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Rimantadin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Roksitromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefadroksil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefaklor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefaleksim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefalotin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefazolin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefepim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefiksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefoksitin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefoperazon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefoperazon-sulbaktam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefotaksim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefotetan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefpodoksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefprozil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftazidim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftizoksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Seftriakson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sefuroksım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sikloserin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siprofloksasin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spektinomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spiramisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Streptomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teikoplanin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Telitromisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tetrasiklin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiamfenikol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tigesiklin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tikarsilin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tikarsilin-klavulanik asit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tobramisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TMP/SXT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valasiklovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Valgansiklovir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vankomisin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorikonazol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zanamivir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, KD: Karbapenem direnci  
VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilkoklar

D: Duyarlı OD: Orta Duyarlı

### Şekil B.1.(Devam) Erişkin hasta formu (RSHM, 2010)



**Kültür Sonuçları**

	7			8			9			10			11			12		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P.aeruginosa</i> / KD																		
<i>A.baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonokok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Amantadin																		
Amfoterisin B (deoksikolat)																		
Amfoterisin B (lipid)																		
Amikasin																		

	7			8			9			10			11			12		
Amoksisilin																		
Amoksisilin-klavulanat																		
Ampisilin																		
Ampisilin-sulbaktam																		
Antiretroviral ilaç																		
Asiklovir																		
Aztreonam																		
Aztreonam																		
Bakampisilin																		
Dapson																		
Daritromisin																		
Doksisislin																		
Embutol																		
Eritromisin																		
Ertapenem																		
Etambutol																		
Famsiklovir																		
Flukonazol																		
Flusizom																		
Fosfomisin																		
Foskarnet																		
Gansiklovir																		
Gatifloksasin																		
Gemifloksasin																		
Gentamisin																		
Itrakonazol																		
Imipenem																		
Izoniazid																		
Kanamisin																		
Kapreomisin																		
Karbensilin																		
Kasprofungin																		
Ketokonazol																		

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Gen VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS

	7			8			9			10			11			12		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P.aeruginosa</i> / KD																		
<i>A.baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonokok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Rimantadin																		
Roksitromisin																		
Sefadroksil																		
Sefadoksim																		
Sefaleksim																		
Sefalotin																		
Sefazolin																		
Sefepim																		
Sefiksim																		
Sefoksitim																		
Sefoperazon																		
Sefoperazon-sulbaktam																		
Sefotaksim																		
Sefotetan																		
Seftiprodoksim																		
Sefprozol																		
Seftezidim																		
Sefuroksim																		
Seltraksol																		
Sefuroksim																		
Sikloksim																		
Siprofloksasin																		
Spektinomisin																		
Spiramisin																		
Streptomisin																		
Teskoplanin																		
Telitromisin																		
Tetrasklin																		
Tiamfenkol																		
Tigesklin																		
Tikarsilin																		
Tikarsilin-klavulanik asit																		
Tobramisin																		
TMP-SXT																		
Valgansiklovir																		
Valgansiklovir																		
Vankomisin																		
Vorikonazol																		
Zanamivir																		

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, KD: Karbapenem dirençli VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS: Metisilin dirençli koagulaz negatif staflokoklar

D. Duyarlı OD: Otu Duyarlı

Şekil B.1.(Devam) Erişkin hasta formu (RSHM, 2010)



### Yenidoğan Hasta Formu

Servis: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

#### Hasta kimlik yatış bilgileri:

Adı, Soyadı: _____ / _____	Dosya no.: _____ TC Kimlik no.: _____
Doğum tarihi: __ / __ / ____	Cinsiyet: Erkek <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Tel.No: _____
Hastane Yatış Tarihi: __ / __ / ____	Yatış Tanısı: _____ Servis/Oda/Yatak No. ____
Servis Yatış Tarihi: __ / __ / ____	Doğum Ağırlığı: __ __ kg APGAR: _____ Apache II (YBÜ): ____
Hastane Çıkış Tarihi: __ / __ / ____	Servis Çıkış Tarihi: __ / __ / ____
Sonuç: Taburcu <input type="checkbox"/> Sevk <input type="checkbox"/> Eksitus <input type="checkbox"/> Hastane enfeksiyonuna bağlı <input type="checkbox"/> Hastane enfeksiyonu dışı <input type="checkbox"/> Nedeni açıklanamayan <input type="checkbox"/>	

#### Altta yatan hastalıklar:

1.	4.
2.	5.
3.	6.

#### Risk faktörleri:

Lomber ponksiyon	<input type="checkbox"/>	Nazogastrik tüp	<input type="checkbox"/>	Diğer
Mekanik ventilasyon	<input type="checkbox"/>	Parsiyel eksternal transfüzyon	<input type="checkbox"/>	
Düşük Apgar	<input type="checkbox"/>	Solunum yetmezliği	<input type="checkbox"/>	
Düşük doğum ağırlığı	<input type="checkbox"/>	Total exchange	<input type="checkbox"/>	Diğer
Göğüs tüpü	<input type="checkbox"/>	TPN (Total parenteral nütrisyon)	<input type="checkbox"/>	
Kardiyo pulmoner resüsitasyon	<input type="checkbox"/>	Transfüzyon	<input type="checkbox"/>	

#### Hastane enfeksiyonları:

Tanı	Tanı tarihi	Etken
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

#### Kullanılan Antibiyotikler

	Empirik tedavi				Kültür sonucuna göre tedavi			
	Adı	Doz	Başlangıç	Bitiş	Adı	Doz	Başlangıç	Bitiş
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								

Şekil B.2. Yenidoğan hasta formu (RSHM, 2010)

Kültür Sonuçları															
	1	2	3	4	5	6									
Örnek															
Örnek Alınan Tarih															
Mikroorganizma															
MRSA															
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL															
<i>E.coli</i> / ESBL															
<i>P.aeruginosa</i> / KD															
<i>A.baumannii</i> / KD															
VRE															
Penisilin Dirençli Pnömonok															
MRKNS															
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Amantadin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Amfoterisin B (deoksikolat)	U	L	J	U	U	L	J	U	U	L	J	U	U	L	J
Amfoterisin B (lipid)	U	L													
Amikasin	U	L													
Amoksisilin	U	L													
Amoksisilin-klavulanat	U	L													
Ampisilin	U	L													
Amposilin-sülbaktam	U	L													
Antiretroviral ilaç	U	L													
Asiklovir	U	L													
Azitromisin	U	L													
Aztreonam	U	L													
Bakampisilin	U	L													
Dapson	U	L													
Diritromisin	U	L													
Doksisisiklin	U	L													
Embutol	U	L													
Eritromisin	U	L													
Ertapenem	U	L													
Etabutol	U	L													
Famsiklovir	U	L													
Flukonazol	U	L													
Flusizozon	U	L													
Fosfomisin	U	L													
Foskarnet	U	L													
Gansiklovir	U	L													
Gatifloksasin	U	L													
Gemifloksasin	U	L													
Gentamisin	U	L													
Itrakonazol	U	L													
Imipenem	U	L													
Izoniazid	U	L													
Kanamisin	U	L													
Kapreomisin	U	L													
Karbensiklin	U	L													
Kaspolungin	U	L													
Ketokonazol	U	L													
MRSA: Metisilin dirençli <i>S.aureus</i> , ESBL: Geniş VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS															
Örnek															
Mikroorganizma															
MRSA															
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL															
<i>E.coli</i> / ESBL															
<i>P.aeruginosa</i> / KD															
<i>A.baumannii</i> / KD															
VRE															
Penisilin Dirençli Pnömonok															
MRKNS															
Örnek Alınan Tarih															
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Klantrromisin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Klinikamisin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Kloramfenikol	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Kolistin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Levofloksasin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Linezolid	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Linkomisin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Lorakarbef	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Meropenem	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Metisilin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Metronidazol	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Minosiklin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Moksifloksasin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Morfazinaid	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Nafsilin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Netilmisin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Nitrofurantoin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Nitrofurantoin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Nerfloksasin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Ofloksasin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Oksasilin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Örnek Alınan Tarih															
Rimantadin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Rimantadin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Rokstronisin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Oseftamivir	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Paracetamol	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Paracetamol	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Penisilin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Penisilin G	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Penisilin prokain	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Penisilin V	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Pentamidin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Piperasilin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Piperasilin-tazobaktam	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Pirazinamid	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Primitamin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Polimiksin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Quinupristin-Dalfopristin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Rifabutin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Rifampin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
MRSA: Metisilin dirençli <i>S.aureus</i> , ESBL: Geniş VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS															
Örnek															
Mikroorganizma															
MRSA															
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL															
<i>E.coli</i> / ESBL															
<i>P.aeruginosa</i> / KD															
<i>A.baumannii</i> / KD															
VRE															
Penisilin Dirençli Pnömonok															
MRKNS															
Örnek Alınan Tarih															
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Sefazolin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefazolin	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefepim	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefiksım	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefoksım	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefoperazon	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L	U	U	L
Sefoperazon-sulbaktam	U	U	L	U	U	L	U	U</							

**Kültür Sonuçları**

	7			8			9			10			11			12		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P.aeruginosa</i> / KD																		
<i>A.baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonokok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Amantadin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amfoterisin B (desoksifat)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amfoterisin B (lipid)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Amikasin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

	7			8			9			10			11			12		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P.aeruginosa</i> / KD																		
<i>A.baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonokok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Embutol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Eritromisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ertapenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Etambutol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Famisklovir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Flukonazol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fluveston	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fosfomisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Foskarnet	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gansiklovir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ganfloksasin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gemifloksasin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gentamisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Itrakonazol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İmipenem	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İzoniazid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kanamisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kapreomisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Karbenuisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kasprofungin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ketokonazol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Geni VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS:

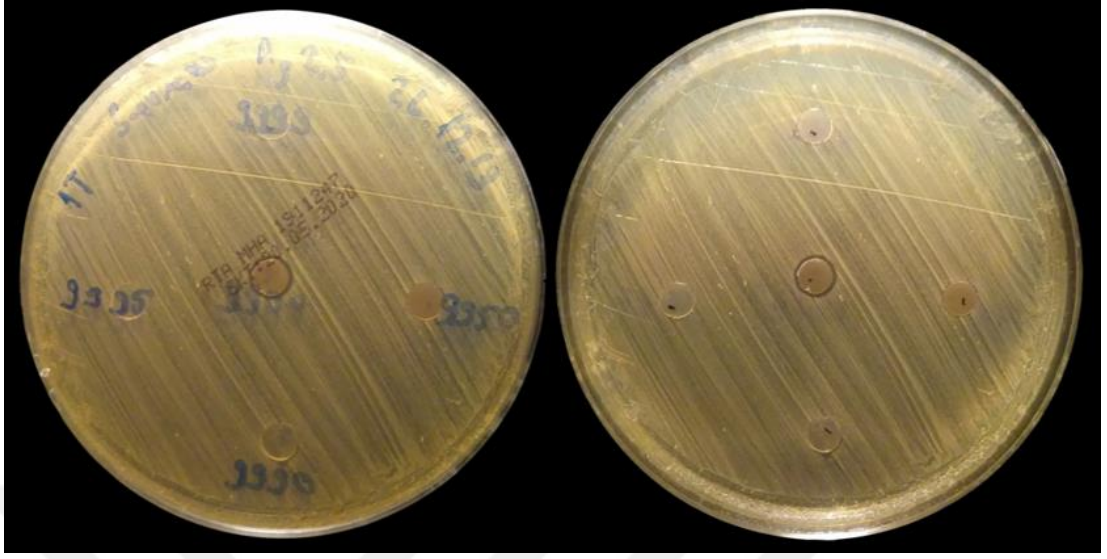
	7			8			9			10			11			12		
Örnek																		
Mikroorganizma																		
MRSA																		
<i>K.pneumoniae</i> / ESBL																		
<i>E.coli</i> / ESBL																		
<i>P.aeruginosa</i> / KD																		
<i>A.baumannii</i> / KD																		
VRE																		
Penisilin Dirençli Pnömonokok																		
MRKNS																		
Örnek Alınan Tarih																		
	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli	D	OD	Dirençli
Rimantadin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Roksitromisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefadoksil	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefaktor	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefalekssin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefalotin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefazolin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefepim	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefiksim	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefoksitin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefoperazon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefoperazon-sulbaktam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefotaksim	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefotetan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefpoksime	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefprozil	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefzoksime	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Seftriaksam	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Seftriaksone	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sefuroksim	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sikloserin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Siprofloksasin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spektinomisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spiramisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Streptomisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Teikoplanin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Telitromisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tetraşiklin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tiamfenikol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tigesiklin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tikarsilin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tikarsilin-klavulanik asit	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Tobramisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TMP-SXT	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Valasiklovir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Valgansiklovir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vankomisin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vorikonazol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zanamivir	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, ESBL: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz, KD: Karbapenem dirençli VRE: Vankomisin dirençli enterokoklar, MRKNS: Metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar

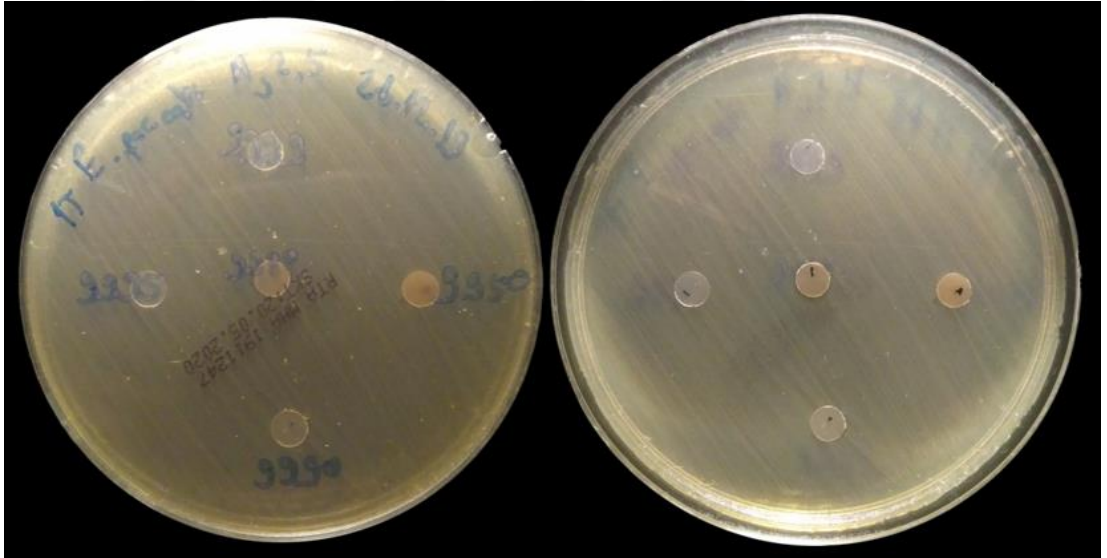
D: Duyarlı OD: Ota Duyarlı

Şekil B.2.(Devam) Yenidoğan hasta formu (RSHM, 2010)

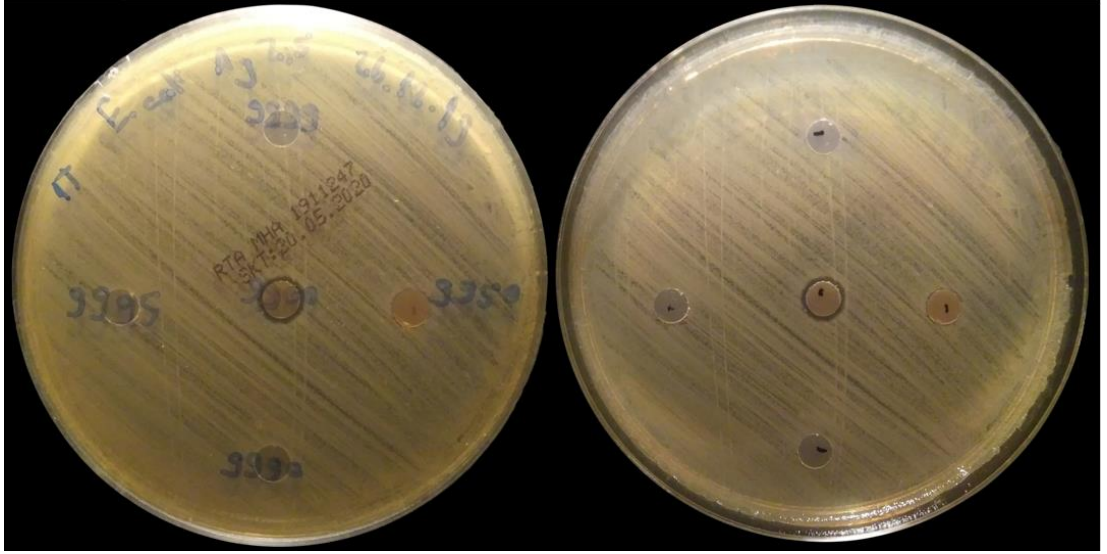
EK-C



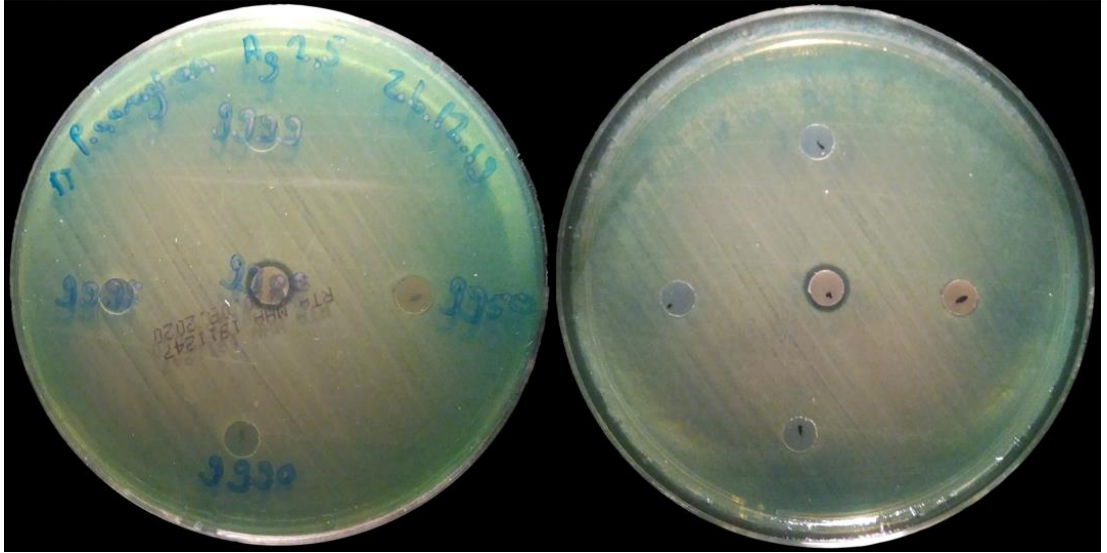
Şekil C.1. *S. aureus* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi



Şekil C.2. *E. faecalis* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi



Şekil C.3. *E. coli* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi



Şekil C.4. *P. aeruginosa* ATCC 29213 üzerinde Ag2,5/%99,99-99,00PVC etkisi

## KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Kayahan E., Candan L., **Aras M.**, Gündoğdu, Ö., Surface Cleaning of Metals Using Low Power Fiber Lasers, *Acta Physica Polonica A*, 2018, 134(1), 371-373, doi:10.12693/aphyspola.134.371.

Kayahan E., Candan L., **Aras M.**, Alhaj Hamoud M., Gündoğdu Ö., Lazerle Metallerde Farklı Yüzey Uygulamaları, *FOTONİK 2018*, Ankara, Türkiye, 14 Eylül 2018.

**Aras M.**, Mehtap T., Kayahan E., Candan L., Gündoğdu Ö., The Determination of Laser Drilling Parameters of High Density Polymer Materials (PE 1000), *International Advanced Researches Engineering Congress-2017 (IAREC 2017)*, Osmaniye, Türkiye, 16-18 Kasım 2017.

**Aras M.**, Kayahan E., Candan L., Gündoğdu Ö., The Determination of The Welding Process Parameters by Laser on Ti6Al4V Alloy, *International Advanced Researches Engineering Congress-2017 (IAREC 2017)*, Osmaniye, Türkiye, 16-18 Kasım 2017.

**Aras M.**, Candan L., Kayahan E., Gündoğdu Ö., Lazerle Farklı Kalınlıktaki Titanyum Flanş Kaynağı, *FOTONİK 2017*, İstanbul, Türkiye, 29 Eylül 2017.

Kaya H., Türkmen M., **Aras M.**, Soğuma Hızının DIN 1.2379 Soğuk İş Takım Çeliğinin Mikroyapı ve Sertlik Özelliklerine Etkisi, 2. *Uluslararası Mühendislik Mimarlık ve Tasarım Kongresi*, Kocaeli, Türkiye, 12-13 Mayıs 2017.

**Aras M.**, Şahin M., Ni<sub>0,15</sub>Zn<sub>0,85</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Numunelerin Toz Metalurjisi Yöntemiyle Üretimi ve 1200 °C Sinterleme Sonrası Mikroyapısal İncelenmesi, 2. *Uluslararası Mühendislik Mimarlık ve Tasarım Kongresi*, Kocaeli, Türkiye, 12-13 Mayıs 2017.

Çalgül U., **Aras M.**, Türkmen M., Effect of Tempering on Microstructure and Hardness Properties of Oil Quenched Steel, 4<sup>th</sup> *International Symposium on Innovative Technologies in Engineering and Science (ISITES2016)*, Antalya, Türkiye, 3-5 November 2016.

**Aras M.**, Kayahan E., Gündoğdu Ö., Türkmen M., Ti6Al4V Alaşımında Lazer Atım Sayısının Yüzeye Etkisi, *FOTONİK 2016*, Ankara, Türkiye, 23 Eylül 2016.

**Aras M.**, Kayahan E., Gündoğdu Ö., Türkmen M., Ti6Al4V Alaşımında Lazer ile Yüzey Modifikasyonu, *International Sciences Symposium (ISS2016)*, İstanbul, Türkiye, 1-4 Eylül 2016.

Türkmen M., **Aras M.**, Isıl İşlem Şartlarının Mikroalaşımli Çeliklerin Mikroyapı ve Sertlik Özelliklerine Etkisi, *International Sciences Symposium (ISS2016)*, İstanbul, Türkiye, 1-4 Eylül 2016.

Ertürk A. T., Şahin M., **Aras M.**, Tribological Behavior of SiC Particulate Reinforced AA5754 Matrix Composite Under Dry and Lubricated Conditions, *Transactions of The Indian Institute of Metals*, 2016, 70(5), 1233–1240, doi:10.1007/s12666-016-0915-7.

Şahin M., Mısırlı C., **Aras M.**, Characteristic and Magnetic Properties of  $Ni_{1-x}Zn_xFe_2O_4$  Ferrites, *Materialwissenschaft Und Werkstofftechnik*, 2016, 47(1), 53-63, doi:10.1002/mawe.201500464.

Şahin M., Mısırlı C., **Aras M.**, On Production of Magnetic Materials Having  $Ni_{1-x}Zn_xFe_2O_4$ , *Proc. of the Second Intl. Conf. on Advances In Mechanical and Robotics Engineering- AMRE 2014*, Zurich, Switzerland, 21-22 September 2014, ISBN: 978-1-63248-031-6, doi: 10.15224/ 978-1-63248-031-6-144.

**Aras M.**,  $Ni_{1-x}Zn_xFe_2O_4$  Yapısındaki Mıknatısların Toz Metalurjisi Yöntemiyle Üretimi; Manyetik ve Karakteristik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Makine Mühendisliği Anabilim Dalı, Edirne, 2013, 346477.



## ÖZGEÇMİŞ

İlköğrenimini 1993-2001 yıllarında Edirne/Keşan Raşit Efendi İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimini 2001-2005 yıllarında Kırklareli/Lüleburgaz Kepirtepe Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladı. 2005 yılında girdiği İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü'nden 2009 yılında Metalurji ve Malzeme Mühendisi olarak mezun oldu. 2007-2012 yılları arasında Anadolu Üniversitesi İşletme Fakültesi İşletme Lisans Programı'ndan (Açık Öğretim) mezun oldu. 2010-2013 yılları arasında, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Makine Mühendisliği Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı. 2012 yılından beri Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı ve Teknoloji Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır.