

Editor / Editör

Ayşen Gargılı Keleş

Assistant Editors / Editör Yardımcıları

Gökçe Meray

İlkşan Demirbüken

Technical Communication / Teknik İletişim

Eren Timurtaş

Editör Kurulu / Editorial Board

Ayşen Gargılı Keleş
Aysel Yıldız Özer
Eren Timurtaş
İlkşan Demirbüken
Gökçe Meray

Ayşe Karakoç
Çağrı Çövener
İrem Omurtag Korkmaz
Saime Erol

Dizgi / Typesetting

Hakan Temeloğlu

Communications
Marmara University Health Sciences
Faculty, Basibüyük Health Campus,
Maltepe, İstanbul, Turkey
Tel: +90 216 777 5710
E-mail: sbf@marmara.edu.tr

Publisher
Marmara University Press
Göztepe Kampüsü, Kadıköy 34722 İstanbul, Turkey
Tel. +90 216 777 1400, Faks +90 216 777 1401
E-mail: yayinevi@marmara.edu.tr

Publication or Advisory Board / Yayın veya Danışma Kurulu

Alexandra BAUER
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE VIENNA

Ali UTKU PEHLİVAN
HOUSTON BIONICS

Ayla ERGİN
KOCAELİ UNIVERSITY

Aysel YILDIZ
MARMARA UNIVERSITY

Ayşe ERGÜN
MARMARA UNIVERSITY

Birkan TAPAN
ISTANBUL BILIM UNIVERSITY

Bülent ELBASAN
GAZI UNIVERSITY

Cem DİKMEN
INTERNATIONAL CYPRUS UNIVERSITY

Dennis BENTE
UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL BRANCH

Devrim TARAKCI
MEDIPOL UNIVERSITY

Dilaver TENGİLİMOĞLU
ATILIM UNIVERSITY

Duygu SÖNMEZ DÜZKAYA
ISTANBUL UNIVERSITY

Erkan KAPLANOĞLU
MARMARA UNIVERSITY

Gül ŞENER
HACETTEPE UNIVERSITY

Fadime BİNGÖL
MARMARA UNIVERSITY

Fatma PAKDİL
EASTERN CONNECTICUT STATE UNIVERSITY

Fatma ŐŐMAN AYANOĐLU
MARMARA UNIVERSITY

Ferda DOKUZTUĐ ŐŐSULAR
ISTANBUL BILIM UNIVERSITY

Fevzi AKINCI
KINGS UNIVERSITY

GŐlzade UYSAL
OKAN UNIVERSITY

Han XIA
WUHAN INSTITUTE of VIROLOGY

Haydar SUR
USKUDAR UNIVERSITY

HŐlya HARUTOĐLU
EASTERN MEDITERRANEAN UNIVERSITY

HŐlya ŐŐLİ
ISTANBUL BILGI UNIVERSITY

Kılıçhan BAYAR
MUGLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

Melike DİŐŐSİZ
HEALTH SCIENCES UNIVERSITY

Meltem BAL
MARMARA UNIVERSITY

Mine GŐlden POLAT
MARMARA UNIVERSITY

Mithat KIYAK
OKAN UNIVERSITY

Muhammed KILINÇ
HACETTEPE UNIVERSITY

Murat DALKILINÇ
UAE ARMED FORCES PRESIDENTIAL GUARD PT UNIT

ZŐmrŐt BİLGİN
MARMARA UNIVERSITY

Nazif Ekin AKALAN
ISTANBUL KULTUR UNIVERSITY

Nejla CANBULAT
KARAMANOĞLU MEHMET BEY UNIVERSITY

Nur TUNALI
HALIC UNIVERSITY

Osman HAYRAN
MEDIPOL UNIVERSITY

Peter PAULSEN
UNIVERSITY OF VETERINARY MEDICINE VIENNA

Selma SÖYÜK
ISTANBUL UNIVERSITY

Sema YILMAZ
SELÇUK UNIVERSITY

Semiha AYDIN
ADIYAMAN UNIVERSITY

Sibel AKSU YILDIRIM
HACETTEPE UNIVERSITY

Srikant SARANGI
IXCELA INC. DATA SCIENCE & ENGINEERING

Tuğba KURU ÇOLAK
MARMARA UNIVERSITY

Yavuz YAKUT
HASAN KALYONCU UNIVERSITY

Yeşim BAKAR
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

Zerrin ÇİĞDEM
HASAN KALYONCU UNIVERSITY

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinde Covid-19 Pandemi Sürecinde Yeme Farkındalığı ve Vücut Ağırlığı Değişiminin İncelenmesi65

Examination of Mindful eating and Body Weight Change in Faculty of Health Sciences Students During the Covid-19 Pandemic Process

Çağla Pınarlı FALAKACILAR, Rabia Melda KARAAĞAÇ

Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Doğumhane Ünitesinde Işık Şiddeti ve Gürültü Düzeylerinin Değerlendirilmesi71

Evaluation of Light Intensity and Noise Levels in the Delivery Unit of a Training And Research Hospital

Filiz SARCAN, Ayse KARAKOC

Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Profilinin Genotipik ve Fenotipik Yöntemlerle Araştırılması76

Investigation of Extended Spectrum Beta-Lactamase Profiles of Klebsiella pneumoniae Isolates by Using Genotypic and Phenotypic Methods

Şükrü ŞEN, Ufuk HASDEMİR

DERLEMELER

Bakteriyel Biyofilm Oluşumunu Kontrol Eden Parametreler ve Moleküler Düzeyde Engelleyici Stratejiler83

Parameters Controlling Bacterial Biofilm Formation and Inhibitory Strategies at Molecular Level

Kübra YEŞİLKAYA, Gökçe MEREY

Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinde Covid-19 Pandemi Sürecinde Yeme Farkındalığı ve Vücut Ağırlığı Değişiminin İncelenmesi

Examination of Mindful eating and Body Weight Change in Faculty of Health Sciences Students During the Covid-19 Pandemic Process

Çağla Pınarlı FALAKACILAR^{ID}, Rabia Melda KARAAĞAÇ^{ID}

¹ İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Rabia Melda KARAAĞAÇ

E-mail: dytmeldaerdogan@gmail.com

Gönderme Tarihi: 09.01.2024

Kabul Tarihi: 25.05.2024

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, İstanbul'da bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde yeme farkındalığı düzeylerinin belirlenmesi ve bu bireylerde pandemi sürecinde vücut ağırlığındaki değişikliğin yeme farkındalığı ile ilişkisinin belirlenmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel çalışma türündeki bu araştırmanın örneklemini bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan 18-25 yaş arası kadın ve erkek öğrenci (n=141) oluşturmuştur. Veriler Haziran 2021-Aralık 2021 tarihleri aralığında toplanmıştır. Veri toplama aracı olarak; Sosyodemografik Bilgi Formu ve Yeme Farkındalığı Ölçeği kullanılmıştır. Veriler, Google Forms üzerinden online olarak toplanmıştır. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları, karşılaştırma ve korelasyon analizleri kullanılmıştır. Ölçeklerin güvenilirliğini test etmek amacıyla "Güvenilirlik Analizi" yapılmıştır.

Bulgular: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim görmekte olan 124 kadın ve 17 erkek öğrenci ile yürütülmüştür. Katılımcıların güncel vücut ağırlığı değerleri ile Yeme Farkındalığı Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r:-0.276; p<0.01). Katılımcıların güncel beden kütle indeksi değerleri ile Yeme Farkındalığı Ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (r:-0.221; p<0.01).

Sonuç: Pandemi döneminde, yeme farkındalığı arttıkça vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinin azaldığı görülmektedir. Vücut ağırlığının korunmasında, yeme farkındalığının etkisi dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, yeme farkındalığı, vücut ağırlığı

ABSTRACT

Objective: This study aims to determine the levels of mindful eating among students of the Faculty of Health Sciences of a university in Istanbul and to determine the relationship between the change in body weight during the pandemic process and mindful eating in these individuals.

Methods: The sample of this cross-sectional study consisted of male and female students (n=141) aged 18-25 years studying at the Faculty of Health Sciences of a university. Data were collected between June 2021 and December 2021. Sociodemographic Information Form and Mindful Eating Scale were used as data collection tools. Data were collected online via Google Forms. Descriptive statistical methods, comparison and correlation analyses were used to evaluate the data. Reliability analysis was performed to test the reliability of the scales.

Results: This study was conducted with 124 female and 17 male students studying at the Faculty of Health Sciences. There was a statistically significant negative correlation between the current body weight values of the participants and their Mindful Eating Scale scores (r: -0.276; p<0.01). It was determined that there was a statistically significant negative correlation between the participants' current body mass index values and Mindful Eating Scale scores (r:-0.221; p<0.01).

Conclusion: During the pandemic period, body weight and body mass index decreased as mindful eating increased. The effect of mindful eating on maintaining body weight is noteworthy.

Keywords: Covid 19, Mindful eating, Body weight

1. GİRİŞ

Yemek yeme insanlar için hayati öneme sahip bir eylemdir. Yemek yemenin biyolojik fonksiyonu olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra yemek yeme zevk veren, kültürel ve sosyal bir eylemdir (Cornil ve Chandon, 2016). Gelişen dünyada besinlerle ilgili artan sağlık problemleri endişe sebebi haline gelmiştir. Bu endişenin en büyük nedeni, yüksek enerji yoğunluğuna sahip olan yiyeceklerin obeziteye neden oluşudur (Swinburn, Egger, Raza, 1999). Obezite başta tip 2 diyabet, bazı kanser türleri ve kalp damar hastalıkları gibi sağlık sorunlarıyla ilişkilidir (WHO, 2014). Yapılan araştırmalar, farkındalığın vücut ağırlığı kontrolünde etkisi olabileceğini göstermektedir (O'Reilly and ark., 2014).

Farkındalık, sonuç odaklı bir davranış olmaktan ziyade süreç odaklıdır. Farkındalık konusunda yapılmış olarak çalışmalar, insanların daha bilinçli yaşamasına ve kronik ağrı, bazı hastalıklar, depresyon ve uyku problemini çözmek için gerekli kabiliyetleri geliştirmesine fayda sağlamıştır (Kabat-Zinn, 1991).

Farkındalıklı yeme, tüketilecek olan besin seçimini sağlıklı kaynaklardan seçmek, açlığın fiziksel veya psikolojik olup olmadığına farkındalık geliştirmek ve açlık-tokluğu ayırt edip buna göre sağlıklı besinleri tüketmeye dayanmaktadır. Yeme farkındalığında içerisinde bulunan anın farkında olmak oldukça önemlidir. Tüketilen besinin hem fiziksel hem de duygusal etkileri değerlendirilmekte olup, farkındalıklı yemenin genel geçer tam bir tanımı bulunmamaktadır (Anderson ve ark., 2016).

Yeme farkındalığının daha kapsamlı bir tanımı; yeme hızının yavaşlatılması, dikkat dağıtıcı (ör: televizyon ve bilgisayar gibi) şeylerden uzakta yemek, açlık-doygunluğun farkında olmak, besine gösterilen tepkileri (ör: beğeni, hoşlanılmayan şeyler gibi) yargılamadan kabul etmek, yemek yerken duylara da yer vermek, yemek tüketimine neden olan etmenlerin farkında olmak, yaşam içerisinde meditasyona yer vermek olarak verilmiştir (Mathieu, 2019). Farkındalıklı yemenin duygusal yemeye ve gereksiz yiyecek tüketimine yol açan duygusal tetikleyicileri azaltabileceği görülmüştür (Cohen ve Farley, 2008). Yapılan çalışmalar, duygusal yemenin vücut ağırlığında artış, anksiyete ve depresyon ile pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermektedir (Konttinen ve ark., 2010). Farkındalığın vücut ağırlığı ve anksiyete ile güçlü bir negatif ilişkisi bulunmaktadır (Brown ve Ryan, 2003; Hofmann ve ark., 2010; Mantzios ve ark., 2015). Bu nedenle farkındalık, olumsuz duyguların yeme davranışı üzerindeki etkisini hafifletebilir. Aynı zamanda farkındalık, duygularla başa çıkma mekanizması haline geldikçe, mevcut duygusal durumun yeme davranışı üzerindeki etkisini azaltabilir (Mantzios ve Wilson, 2015).

Covid-19 pandemisi, insanların beslenme alışkanlıkları üzerinde önemli etkiler yaratmıştır. Araştırmalar, pandemi sürecinde insanların evde daha fazla zaman geçirmesi ve sosyal izolasyonun artmasıyla birlikte yeme alışkanlıklarında değişiklikler olduğunu göstermektedir. Birçok kişi, stres ve belirsizlikle başa çıkmak için duygusal yeme eğiliminde

artış yaşamıştır. Aynı zamanda, hareketsiz yaşam tarzı ve spor salonlarının kapanması gibi faktörler, fiziksel aktivite düzeyinde azalma ile birlikte sağlıksız atıştırmalıklara yönelimin artmasına neden olmuştur. Bu dönemde, bazı bireyler sağlıklı beslenme alışkanlıklarını sürdürmekte zorlanırken, diğerleri daha fazla işlenmiş gıda tüketmeye başlamıştır. Covid-19 pandemisinin beslenme alışkanlıkları üzerindeki bu etkileri ele alan araştırmalar, pandemi sürecindeki beslenme davranışlarını anlamak ve uygun müdahaleler geliştirmek için önemli bir temel oluşturmaktadır (Ammar ve ark., 2020; Robinson ve ark., 2021; Sidor ve Rzymiski, 2020).

Bu araştırmanın amacı İstanbul'da Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde yeme farkındalığı düzeylerinin belirlenmesi ve bu bireylerde pandemi sürecinde vücut ağırlığındaki değişikliğin yeme farkındalığı ile ilişkisinin incelenmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Türü

Araştırma kesitsel bir çalışmadır.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Mevcut araştırmanın örneklemini, İstanbul'daki bir vakıf üniversitesinin Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenim gören 450 öğrenci oluşturmaktadır. Belirlenen evrenden örneklem hacminin hesaplanması için kullanılan formül aşağıdaki gibidir (Büyüköztürk, 2018).

$$n = \frac{N * t^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + t^2 * p * q}$$

n = Örneklem büyüklüğü

N = Anakütle (evren) (62.191)

p = Olayın gerçekleşme olasılığı (0,5)

q = Olayın gerçekleşmeme olasılığı (0,5)

t = t test düzeyi (1,96)

d = Hata payı (%5)

Örneklem büyüklüğü için %5 hata payı ile anakütle temsil edecek minimum büyüklüğün 207 kişi olması gerektiği hesaplanmıştır. Araştırmanın örneklem seçiminde tesadüfi örneklem yöntemlerinden biri olan kolayda örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden 141 katılımcı araştırmaya dahil edilmiştir. Veriler Haziran 2021-Aralık 2021 tarihleri aralığında toplanmıştır.

Araştırmanın Hipotezi: Pandemi döneminde yeme farkındalığı ile vücut ağırlığı arasında ilişki vardır.

Veri Toplama Yöntemi ve Araçları

Tüm veriler online anket veri tabanından (Google Forms) toplanmıştır. Ankete başlamadan önce Gönüllü Bilgilendirme Formu iletilmiş ve onaylamayanlar ankete erişim sağlayamamıştır. Veri toplama aracı olarak; sosyodemografik özellikleri içeren Sosyodemografik Bilgi Formu ve Yeme Farkındalığı Ölçeği (YFÖ-30) kullanılmıştır.

Sosyodemografik Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan sosyodemografik bilgi formu; yaş, cinsiyet, medeni durum, gelir durumu, vücut ağırlığı, boy uzunluğu vb. sorulardan oluşan 11 soruluk bir formdur.

Yeme Farkındalığı Ölçeği (YFÖ-30): YFÖ-30, Framson ve arkadaşları tarafından (2009) yeme farkındalığı düzeyini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin orijinali 28 maddeden oluşmaktadır ve 4'lü likerttir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Köse ve arkadaşları tarafından (2016) yapılmıştır ve madde sayısı 30'a çıkarılmıştır. Ölçeğin tipi Türkçe uyarlamasında 5'li likerttir. YFÖ, günlük yaşamda yeme alışkanlıklarını değerlendirmek için kullanılan bir araçtır ve 30 sorudan oluşur. Her bir soru 1 ile 5 arasında puanlanır, bu puanlama sistemine göre, hiç seçeneği 1 puan, nadiren seçeneği 2 puan, bazen seçeneği 3 puan, sık sık seçeneği 4 puan ve her zaman seçeneği 5 puan olarak değerlendirilir. Ölçekte, 20 ters maddenin yanı sıra, belirli numaralarda düz puanlandırılan 10 soru bulunmaktadır. Alt boyutlar disinhibisyon, duygusal yeme, yeme kontrolü, odaklanma, yeme disiplini, farkındalık ve enterferans olmak üzere 7 kategori altında toplanmıştır. Her bir alt boyuttan alınan yüksek puan, bireyin ilgili özellikte yüksek farkındalığa sahip olduğunu gösterir. Ayrıca, ölçekten toplam yeme farkındalığı puanı hesaplanır; bu hesaplama alt boyutların ve toplam puanın ortalamasını içerir. YFÖ-30 ölçeği, Türkiye'deki örneklem için geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için İstanbul Gedik Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Tarih: 21.04.2021 ve Karar No: 2021/04). Ayrıca, ölçeğin kullanılması ile ilgili gerekli izinler ölçek sahibinden alınmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmanın çıktıları SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çıktılar değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (sayı, yüzde, alt-üst değerleri, ortalama ve standart sapma) kullanılmıştır. Aynı zamanda ölçeğin güvenilirliğini test edilmiştir ve bu amaçla Cronbach's alpha katsayısı hesaplanmıştır.

Kullanılan verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İki den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Fark bulunuyor ise farklılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için düzeltilmiş Bonferroni testi kullanılmıştır. İlişkisel analizler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı (r), -1 ile +1 arasında değerler almaktadır. Eğer, r=-1 ise tam negatif doğrusal bir ilişki olup, r=+1 ise tam pozitif doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Analizlerde p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırma Haziran-Aralık 2021 tarihleri aralığında Sağlık Bilimleri Fakültesinde öğrenim gören 250 öğrenciye

ulaştırılmıştır. Anketi dolduran kişi sayısı 148'dir. Ancak katılımcılardan 7 tanesi psikiyatrik ilaç kullandığı için dışlanmıştır. Sonuç olarak araştırma 141 kişi ile yürütülmüştür.

Öğrencilerin cinsiyet dağılımları incelendiğinde, %87,9'unun kadın olduğu görülmektedir. Yaş dağılımları incelendiğinde, %27'sinin 18-19, %48,9'unun 20-21, %24,1'inin 22 ve üzeri olduğu görülmektedir. Medeni durum dağılımları incelendiğinde ise, %5,7'sinin evli, %94,3'ünün bekar olduğu görülmektedir.

Katılımcıların sosyoekonomik durum dağılımları incelendiğinde, %20,6'sının gelir giderden az, %54,6'sının gelir gidere eşit, %24,8'inin gelir giderden fazla olduğu görülmektedir. Bireylerin fiziksel aktivite sıklıkları incelendiğinde, %63,8'inin haftada 150 dk altında, %24,1'inin haftada 150-299 dk arası, %12,1'inin haftada 300 dk ve üzerinde olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırmaya Katılan Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı (n=141)

Değişkenler	n	%	
Cinsiyet	Kadın	124	87,9
	Erkek	17	12,1
Yaş	18-19	38	27,0
	20-21	69	48,9
	22 ve üzeri	34	24,1
Medeni Durum	Evli	8	5,7
	Bekar	133	94,3
Bölüm	BES	55	39,0
	CGE	43	30,5
	FTR	28	19,9
	Diğer (HEM+ İSG)	15	10,6
	Haftada 150 dk altında	90	63,8
Fiziksel Aktivite	Haftada 150-299 dk arası	34	24,1
	Haftada 300 dk ve üzerinde	17	12,1
Toplam	141	100,0	

BES: Beslenme ve Diyetetik, CGE: Çocuk Gelişimi, FTR: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon, HEM: Hemşirelik, İSG: İş Sağlığı ve Güvenliği

Katılımcıların güncel vücut ağırlığı (GVA) ortalamalarının $62,64 \pm 13,73$ kg olduğu, pandemi öncesi vücut ağırlığı (PÖVA) ortalamalarının $62,41 \pm 13,74$ kg olduğu, güncel beden kütle indeksi (BKİ) ortalamalarının $22,63 \pm 4,13$ kg/m² olduğu, pandemi öncesi (PÖ) BKİ ortalamalarının $22,55 \pm 4,14$ kg/m² olduğu görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Bireylerde Pandemi Öncesi ve Pandemi Döneminde Vücut Ağırlığının ve BKİ'sinin Değerlendirilmesi

Değişkenler	Alt	Üst	Ortalama	Standart Sapma
GVA (kg)	38	134	62,64	13,73
PÖVA (kg)	42	117	62,41	13,74
BKİ Güncel (kg/m ²)	14,0	44,3	22,63	4,13
BKİ PÖ (kg/m ²)	16,2	38,6	22,55	4,14

GVA: Güncel Vücut Ağırlığı, kg: kilogram, m²: metrekare, Min: Minimum, Maks: Maksimum, PÖVA: Pandemi Öncesi Vücut Ağırlığı, BKİ: Beden Kütle İndeksi, PÖ: Pandemi Öncesi

Öğrencilerin sosyoekonomik durumlarına göre YFÖ puanları, Duygusal Yeme alt boyut ve Yeme Kontrolü alt boyut puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan düzeltilmiş Bonferroni testi

sonucunda; sosyoekonomik durumu gelir giderine eşit ve gelir giderden fazla olan katılımcıların YFÖ puanları, Duygusal Yeme alt boyut ve Yeme Kontrolü alt boyut puanlarının sosyoekonomik durumu gelir giderden az olan katılımcılara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre YFÖ ve YFÖ Alt Boyut Puanlarının Karşılaştırılması

Değişkenler	Yeme Farkındalığı Ölçeği			Düşünmeden Yeme			Duygusal Yeme			Yeme Kontrolü			Farkındalık			Yeme Disiplini			Bilinçli Beslenme			Enterferans			
	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	\bar{x}	SS	M	
Cinsiyet	Kadın	3,32	0,53	3,35	3,34	0,9	3,4	3,19	1	3,2	3,61	0,91	3,8	3,24	0,38	3,2	3,15	0,77	3,25	3,17	0,6	3,2	3,61	0,89	3,5
	Erkek	3,42	0,3	3,43	3,12	0,82	2,8	3,61	0,98	3,8	3,72	0,45	3,6	3,31	0,35	3,2	3,38	0,65	3,5	3,26	0,48	3,2	3,74	0,71	3,5
	U-testi	986			842			774,5			1045,5			911			870,5			971,5			983,5		
	p	0,667			0,178			0,076			0,957			0,356			0,243			0,599			0,65		
Yaş	18-19	3,38	0,39	3,37	3,56	0,68	3,6	3,31	0,93	3,5	3,74	0,69	3,8	3,23	0,42	3,2	3,02	0,63	3,25	3,19	0,38	3,2	3,66	0,85	3,5
	20-21	3,35	0,48	3,43	3,3	0,94	3,2	3,21	1	3,2	3,72	0,85	3,8	3,26	0,38	3,2	3,23	0,76	3,25	3,18	0,64	3,2	3,63	0,72	3,5
	22 ve üzeri	3,24	0,66	3,33	3,08	0,95	3,2	3,22	1,13	3,2	3,31	1,02	3,5	3,25	0,34	3,2	3,24	0,89	3,25	3,18	0,66	3	3,57	1,15	4
	H-testi	0,575			5,506			0,312			5,249			0,458			2,183			0,375			0,197		
	p	0,75			0,064			0,856			0,072			0,795			0,336			0,829			0,906		
Sosyoekonomik Durum	Gelir giderden az ¹	3,03	0,62	3	2,94	1,07	3	2,7	1,06	2,6	3,01	1,02	3	3,25	0,39	3,2	3,01	0,84	3	3,04	0,45	3	3,26	1,24	3,5
	Gelir gidere eşit ²	3,4	0,46	3,47	3,43	0,86	3,6	3,31	0,97	3,4	3,75	0,79	3,8	3,24	0,4	3,2	3,2	0,72	3,25	3,26	0,64	3,2	3,75	0,76	4
	Gelir giderden fazla ³	3,43	0,41	3,5	3,37	0,72	3,2	3,54	0,88	3,4	3,86	0,66	4	3,26	0,34	3,2	3,26	0,79	3,25	3,14	0,54	3,2	3,66	0,63	3,5
	H-testi	9,554			5,569			10,12			14,595			0,434			1,539			3,806			3,316		
	p	0,008*			0,062			0,006*			0,001*			0,805			0,463			0,149			0,191		
	PostHoc	2,3>1			-			2,3>1			2,3>1														
Fiziksel Aktivite	Haftada 150 dk altında	3,33	0,54	3,37	3,34	0,88	3,4	3,25	1,05	3,4	3,6	0,87	3,8	3,27	0,41	3,2	3,09	0,78	3,25	3,18	0,57	3,2	3,64	0,91	3,5
	Haftada 150-299 dk arası	3,37	0,53	3,48	3,34	0,95	3,3	3,26	0,98	3,1	3,66	1,03	3,8	3,19	0,28	3,2	3,39	0,67	3,5	3,22	0,64	3,2	3,68	0,79	3,5
	Haftada 300 dk ve üzerinde	3,27	0,27	3,3	3,14	0,85	3,4	3,19	0,88	3,2	3,68	0,48	3,6	3,2	0,37	3,2	3,21	0,77	3	3,13	0,55	3,2	3,41	0,8	3,5
	H-testi	1,346			0,88			0,152			0,234			0,572			4,701			0,499			1,613		
p	0,51			0,644			0,927			0,89			0,751			0,095			0,779			0,446			

* $p<0,05$ U-testi: Mann Whitney U testi

H-testi: Kruskal Wallis H testi \bar{x} : Ortalama, SS: Standart Sapma, M: Medyan

Katılımcıların GVA değerleri ile YFÖ puanları arasında ($r:-0,276$; $p<0,01$), Düşünmeden Yeme alt boyut puanları arasında ($r:-0,315$; $p<0,01$), Duygusal Yeme alt boyut puanları arasında ($r:-0,215$; $p<0,05$), Yeme Kontrolü alt boyut puanları arasında ($r:-0,406$; $p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir.

Öğrencilerin PÖVA değerleri ile Düşünmeden Yeme alt boyut puanları arasında ($r:-0,229$; $p<0,05$), Yeme Kontrolü alt boyut puanları arasında ($r:-0,333$; $p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir.

Güncel BKİ değerleri ile YFÖ puanları arasında ($r:-0,221$; $p<0,01$), Düşünmeden Yeme alt boyut puanları arasında ($r:-0,245$; $p<0,01$), Duygusal Yeme alt boyut puanları arasında ($r:-0,209$; $p<0,05$), Yeme Kontrolü alt boyut puanları arasında ($r:-0,372$; $p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir.

Katılımcıların BKİ PÖ değerleri ile Yeme Kontrolü alt boyut puanları arasında ($r:-0,317$; $p<0,01$), Farkındalık alt boyut puanları arasında ($r:-0,168$; $p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Korelasyon Analizi

Ölçek ve Boyutları	GVA	BKİ Güncel
Yeme Farkındalığı Ölçeği	r -0,276**	-0,221**
	p 0,001	0,008
Düşünmeden Yeme	r -0,315**	-0,245**
	p 0,000	0,003
Duygusal Yeme	r -0,215*	-0,209*
	p 0,011	0,013
Yeme Kontrolü	r -0,406**	-0,372**
	p 0,000	0,000
Farkındalık	r 0,102	0,112
	p 0,228	0,188
Yeme Disiplini	r -0,017	0,003
	p 0,842	0,974
Bilinçli Beslenme	r -0,126	-0,101
	p 0,138	0,235
Enterferans	r -0,082	-0,011
	p 0,336	0,901

* $p<0,05$ ** $p<0$, Korelasyon Analizi, GVA: Güncel Vücut Ağırlığı, BKİ: Beden Kütle İndeksi

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pandemi döneminde, yeme farkındalığı arttıkça vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinin azaldığı görülmektedir. Farkındalıkla yeme, bireylerin yemeye ilişkin duyuşsal farkındalığını ve yiyeceklerle ilgili deneyimlerine odaklanan bir yaklaşımdır. Yeme farkındalığının benimsenmesi vücut ağırlığında azalma sağlayacağından obezitenin önlenmesinde oldukça önemlidir (Nelson, 2017).

Covid-19 döneminde artan stres, anksiyete ve depresyon seviyelerinin bireyleri sağlıksız beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite gibi olumsuz yaşam tarzı değişikliğine yönlendirdiği

gözlemlenmiştir. Bu araştırmanın amacı İstanbul'da özel bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde yeme farkındalığı düzeylerinin belirlenmesi ve bu bireylerde pandemi sürecinde vücut ağırlığındaki değişikliğin yeme farkındalığı ile ilişkisinin incelenmesidir. Bu noktada, özellikle pandemi döneminde artan stresle birlikte daha düşük yeme farkındalığı düzeyine sahip olanların sağlıksız beslenmeye yönelindikleri görülmüştür.

Sağlık bilimleri fakültesinde öğrenim görmekte olan 141 öğrencinin katılım sağladığı bu çalışmada, pandemi öncesine göre kıyaslandığında pandemi sonrasında BKİ'nin arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,005$). Yeme farkındalığı ile BKİ arasında ters yönlü bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Araştırma dahilinde pandemi döneminde YFÖ toplam puanı değerlendirilmiş olup kadın öğrencilerde ortalama 3,32, erkek öğrencilerde ise 3,42 olduğu bulunmuştur. Tüm katılımcıların ortalama YFÖ puanı 3,33 olduğu saptanmıştır. Konuyla ilgili üniversite öğrencileri ile yürütülen, pandemi öncesi dönemde yapılan bir çalışmada YFÖ toplam puanının 3,11 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın yürütülmüş olduğu popülasyon sağlık bilimleri fakültesi öğrencileri olduğundan yeme farkındalığı düzeylerinin ve sonuç olarak puanlarının pandemi dönemi olmasına rağmen daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Giannopoulou, Kotopouleas-Nikolaïdi, Daskou, Martyn, Patel et al., 2020).

Ayyıldız ve Karaçil Ermumcu (2022) yürütmüş oldukları bir çalışmada ortalama vücut ağırlığı pandemi öncesi $60,6 \pm 11,56$ kg iken pandemi döneminde $61,4 \pm 12,13$ kg'dir. Ayrıca öğrencilerin ortalama BKİ'sinin pandemi döneminde ($22,2 \pm 3,43$ kg/m²), pandemi öncesine ($21,9 \pm 3,28$ kg/m²) kıyasla arttığı gözlemlenmiştir. Mevcut çalışmada benzer şekilde katılımcıların GVA ortalamalarının $62,64 \pm 13,73$ kg olduğu, PÖVA ortalamalarının $62,41 \pm 13,74$ kg olduğu, güncel BKİ ortalamalarının $22,63 \pm 4,13$ kg olduğu, PÖ BKİ ortalamalarının $22,55 \pm 4,14$ kg olduğu görülmektedir. Ancak mevcut çalışmadaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Şanlıer ve arkadaşları (2022) yürütmüş olduğu bir çalışmada, katılımcıların BKİ'leri arttıkça YFÖ puanlarının da arttığı tespit edilmiştir. Buna karşın, mevcut çalışmada hem pandemi öncesi hem de pandemi sırasında BKİ arttıkça YFÖ azaldığı gözlemlenmiştir. İki çalışma arasındaki farkın sebebinin, mevcut çalışma üniversite öğrencileri ile yapıldığı için eğitim düzeyinin belirleyici bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmayı destekler nitelikte, Yılmaz ve Gezmen Karadağ'ın (2022) yürütmüş olduğu çalışmada BKİ arttıkça YFÖ puanının azaldığı görülmüştür.

Araştırmanın güçlü yanları incelendiğinde, pandemi döneminde vücut ağırlığını ve yeme farkındalığı ile ilişkisini inceleyen çalışma oldukça sınırlı sayıdadır. Araştırmanın sınırlılıklarına bakıldığında ise pandemi döneminde veri toplanması sebebiyle öğrencilere ulaşmada zorluk yaşandığından istenen katılımcı sayısına ulaşılamamıştır.

Popülasyonun kısıtlı olması, kadın ve erkek cinsiyeti sayısının eşit dağılması ve vücut ağırlığı, boy uzunluğu gibi verilerin katılımcıların beyanına dağılması araştırmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

Obezite, tüm dünya genelinde prevalansı günden güne artmakta olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Vücut ağırlığının korunması ve obezitenin önlenmesinde yeme farkındalığı büyük bir role sahiptir. Yeme farkındalığı, bireylerin ne yediklerinin ve ne kadar yediklerinin farkında olmalarını sağlayarak aşırı yeme davranışlarını azaltabilir. Ülkemizdeki obezite prevalansı göz önüne alındığında, özellikle pandemi dönemlerinde online beslenme danışmanlıkları verilerek sağlık sorunlarının önüne geçilebileceği ve diğer araştırmacılara yol göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, et al. Effects of COVID-19 home confinement on eating behaviour and physical activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*. 2020;12(6):1583.
- [2] Anderson LM, Reilly EE, Schaumberg K, Dmochowski S, Anderson DA. Contributions of mindful eating, intuitive eating, and restraint to BMI, disordered eating, and meal consumption in college students. *Eating and Weight Disorders*. 2016;21(1):83-90.
- [3] Ayyıldız F, Karaçil Ermumcu MŞ. COVID-19 phobia, mindful eating, eating habits and body weight change among university students during pandemic: A pilot study. *Food and Health*. 2022;8(2):118-126.
- [4] Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003;84(4):822-848.
- [5] Büyüköztürk Ş. Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı.2018. Baskı:24, Pegem akademi, Ankara
- [6] Cohen D, Farley TA. Eating as an automatic behavior. *Preventing Chronic Disease*. 2008;5(1):A23.
- [7] Cornil Y, Chandon P. Pleasure as an ally of healthy eating? Contrasting visceral and Epicurean eating pleasure and their association with portion size preferences and wellbeing. *Appetite*. 2016;104:52-59.
- [8] Framson C, Kristal AR, Schenk JM, Littman AJ, Zeliadt S, Benitez D. Development and validation of the mindful eating questionnaire. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(8):1439-1444.
- [9] Giannopoulou I, Kotopoulea-Nikolaidi M, Daskou S, Martyn K, Patel A. Mindfulness in eating is inversely related to binge eating and mood disturbances in university students in health-related disciplines. *Nutrients*. 2020;12(2):396.
- [10] Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol*. 2010;78(2):169-183.
- [11] Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living*. 1991. New York, N.Y, Dell Publishing.
- [12] Konttinen H, Männistö S, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Haukkala A. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite*. 2010;54(3):473-9.
- [13] Köse G, Tayfur M, Birincioğlu İ, Dönmez A. Yeme farkındalığı ölçeğini Türkçe'ye uyarlama çalışması. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Dergisi*. 2016;3:125-134.
- [14] Mantzios M, Wilson JC, Linnell M, Morris P. The role of negative cognition, intolerance of uncertainty, mindfulness, and selfcompassion in weight regulation among male army recruits. *Mindfulness*. 2015;6:545-552.
- [15] Mantzios M, Wilson JC. Mindfulness, eating behaviours, and obesity: A Review and Reflection on Current Findings. *Current Obesity Reports*. 2015;4(1):141-146.
- [16] Mathieu J. What should you know about mindful and intuitive eating? *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(12):1982-1987.
- [17] Nelson JB. Mindful eating: The art of presence while you eat. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*. 2017;30(3):171-174.
- [18] O'Reilly G, Cook L, Spruijt-Metz, D, Black DS. Mindfulness-based interventions for obesity-related eating behaviours: a literature review. *International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(6):453-61.
- [19] Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, Mead BR. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2021;156:104853.
- [20] Sanlier N, Kocabas Ş, Ulusoy HG, Celik B. The relationship between adults' perceptions, attitudes of COVID-19, intuitive eating, and mindful eating behaviors. *Ecology of Food and Nutrition*. 2022;61(1):90-109.
- [21] Sidor A, Rzymski P. Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020;12(6):1657.
- [22] Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive Medicine*. 1999;29(6):563-570.
- [23] World Health Organization. (2014). Obesity and overweight. Fact sheet no. 311. Erişim tarihi: 15.09.2023, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
- [24] Yılmaz B, Gezmen Karadağ M. Evaluation of mindful eating, body image and anthropometric measurements of adolescents during the Covid-19 pandemic. *Progress in Nutrition*, 2022; 24(1):1-9.

How to cite this article: Pınarlı Falakacılar Ç, Karaagaç RM. Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinde Covid-19 pandemi sürecinde yeme farkındalığı ve vücut ağırlığı değişiminin incelenmesi. *Journal of Health Sciences and Management*, 2024; 4(3): 65-70. DOI: 10.29228/JOHESAM.42

Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Doğumhane Ünitesinde Işık Şiddeti ve Gürültü Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Light Intensity and Noise Levels in the Delivery Unit of a Training And Research Hospital

Filiz SARCAN¹, Ayşe KARAKOC²

¹ Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Ayşe KARAKOC

E-mail: akarakoc@marmara.edu.tr

Gönderme Tarihi: 07.05.2024

Kabul Tarihi: 22.05.2024

ÖZ

Amaç: Doğum salonu yönetiminde; doğum esnasında kadının ağrıya toleransını arttırmak ve oksitosin salınımını desteklemek için ışık, ses gibi rahatsız edici faktörlerin kontrol altına alınması ve güvenlik algısının sağlanması anne ve yenidoğan için önerilmektedir. Bu çalışma bir Eğitim Araştırma Hastanesi Doğumhane Ünitesinde gürültü düzeyi ve ışık şiddetinin ölçülmesi, eğitim ve farkındalığı artırma afişlerinin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Yarı deneysel türde planlandı. Temmuz 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında, doğumhane Ünitesinde bulunan 4 doğum odası, 1 muayene odası, 1 bebek odası, 1 yakın takip odası, 1 lohusa odası ve doğumhane koridorunda haftanın her günü ve belirlenmiş saatlerde ölçülen ışık şiddeti ve ses düzeyi örneklem verileri oluşturdu. Farkındalık eğitimi ve uyarıcı afişler sonrasında ölçümler tekrarlandı. Işık ölçümü için 0-200.000lx (lx) arası ölçüm yapabilen bir ışık ölçer (luxmetre) cihazı, ses düzeyi için 30-130desibel (dB) ölçüm yapabilen gürültü ölçer ve desibel kayıt cihazı kullanıldı.

Bulgular: Doğum salonu gün ortalaması gürültü/ses düzeyi eğitim öncesi 56.8±3.3, eğitim sonrası 54.7±3.6 dB ölçüldü anlamlı fark bulunmadı. Doğum salonu gün ortalaması ışık şiddeti eğitim öncesi 350.5± 88.9 lx, eğitim sonrası 178.5.3±40.5 lx olup anlamlı düzeyde bir azalma sağlanmıştır (p=0.002). Bebek odası sabah ses/gürültü düzeyi eğitim öncesi 62.8±9.7 dB, eğitim sonrası 52.3±4.2 dB olup istatistiksel anlamlı bir azalma sağlanmıştır (p=0.04). Bebek odası akşam ışık şiddeti eğitim öncesi 741.4±331 lx, eğitim sonrası 361.2±420.2 lx ölçüldü anlamlı bir azalma sağlanamadı (p=0.11). Bununla birlikte bebek odası gürültü düzeyi ve ışık şiddeti ölçümlerinin gün ortalama değerlerinde anlamlı bir azalma bulunmadı.

Sonuç: Doğumhane ünitesinde mevcut ışık ve gürültü düzeyleri eğitim ve farkındalık artırıcı afişler ile azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Doğum salonu, ses düzeyi, gürültü düzeyi, ışık şiddeti

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare the noise and light intensity levels before and after the training and reminder visuals given to employees in the delivery room unit.

Methods: This study is a quasi-experimental study. Study data were collected between July 2023 and September 2023. Light intensity and sound levels measured every day of the week and at designated hours in 4 delivery rooms, 1 examination room, 1 baby room, 1 close monitoring room, 1 maternity room and the delivery room corridor in the delivery room unit constituted the sample data. Measurements were repeated after awareness training and warning posters. A light meter (lux meter) device capable of measuring 0-200,000 lux (lx) was used for light measurement, and a noise meter and decibel recorder capable of measuring 30-130 decibels (dB) were used for sound level

Results: The average day-to-day noise level in the delivery room was measured as 56.8±3.3 dB before the training and 54.7±3.6 dB after the training, no significant difference was found. The average day light intensity in the delivery room was 350.5± 88.9 lx before the training and 178.5.3±40.5 lx after the training, and a significant decrease was achieved (p=0.002). The baby room morning noise level was 62.8±9.7 dB before the training and 52.3±4.2 dB after the training, and a statistically significant decrease was achieved (p=0.04). The evening light intensity of the baby room was measured as 741.4±331 lx before the training and 361.2±420.2 lx after the training, but no significant decrease was achieved (p=0.11). However, no significant decrease was found in the daily average values of baby room noise level and light intensity measurements.

Conclusion: Existing light and noise levels in the delivery room unit can be reduced with education and awareness-raising posters.

Keywords: Delivery room, volume, noise level, light intensity.

1. GİRİŞ

Doğum süreci bir kadının hayatı boyunca yaşayabileceği en eşsiz yaşam deneyimlerinden biridir. Doğum odasının kadının doğum deneyimi üzerinde etkisi vardır (Sayiner ve Özerdoğan, 2009). Olumlu bir doğum deneyiminin yaşanmasında sadece bireysel faktörler değil, çevresel faktörler de önem taşımaktadır. Doğumhanenin ergonomisi hem hamileleri hem de bu alanda çalışan sağlık çalışanlarını etkilemektedir. Doğum odasındaki ergonomik düzenlemeler normal doğumları teşvik etmekte, doğuma yönelik müdahaleleri azaltmakta ve gebelerin doğumdan memnuniyetini arttırmaktadır (Jenkinson ve ark., 2013; Sheehy ve ark., 2011).

Günümüzde gebelik ve doğuma ilişkin temel yaklaşım doğumun fizyolojik bir süreç ve az düzeyde tıbbi girişim ihtiyacı olduğu şeklindedir. Ancak gerek olmadan ya da rutin yapılan doğum müdahaleleri, doğumla ilgili olumsuz, korkutucu deneyimler ve öyküler, toplumda doğumun ağrı ve korku ile anılmasına neden olmakta; uygunsuz doğumhane ortamı gibi nedenler kadınları doğal ve normal doğumdan uzaklaştırmakta, sezaryen ile doğum tercihine yöneltmektedir (Şahin, 2009). Doğum eyleminde kadının ağrıya toleransını arttırmak, oksitosin salınımını desteklemek için ışık, ses ve rahatsız edici faktörleri kontrol altına almak, mahremiyet ve güvenlik hissini sağlamak gerekmektedir (Taşkın, 2016; Yılmaz, 2017). Kadınlar doğum fizyolojisini destekleyen şekilde tasarlanan alanlarda doğum yaptığında analjezi ihtiyacı, oksitosin kullanımı, müdahaleli vajinal doğum ve epizyotomi kullanımının azaldığı; kendiliğinden vajinal doğum, emzirme ve doğum deneyimini pozitif olarak görme durumunun da arttığı görülmektedir (Jenkinson ve ark., 2013).

Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite Standartları gereği doğum eyleminin gerçekleştirildiği odalardaki aydınlatma sistemi, yeterli aydınlatmayı sağlayacak ve gerektiğinde loş ortam oluşturabilecek şekilde düzenlenmesi, gürültü düzeyinin azaltılması için gerekli önlemler alınmasını istemektedir. Doğumhanedeki gürültü ve ışık düzeyi çalışan sağlığı açısından da risk faktörüdür. Çalışanlarda, gürültüye maruz kalmak iş veriminde azalma, işe verilen dikkatte azalma, konsantrasyon bozukluğu, karşılıklı anlaşma olanaklarında kısıtlanma ve hareketlerin engellenmesi gibi sorunlar yaratırken psikolojik, fizyolojik ve işitme kaybına varan fiziksel sonuçlar doğurmaktadır. Doğumhanede farklı formasyonlara sahip kalabalık bir ekibin çalışması, hizmet sunumunun gerçekleştirilmesi ve acil bir durumda anne ve bebek için gerekli müdahalelerin yapılabilmesi için birçok farklı tıbbi cihaz ve donanımın kullanılması, 24 saat işleyen ve dinamik bir merkez olması ışık ve gürültü seviyesi açısından tedbirler alınmasını gerektirmektedir (Öztürk ve ark., 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hastaların tedavi edildiği hastane ortamlarında ses düzeyinin 35 dB'i geçmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ülkemizde literatürde hastanelerin farklı bölümlerinde yapılan çalışmalarda ölçümler sonucu Gürültü Kontrol Yönetmeliği'nin üst sınır düzey olarak belirlediği 40 dB'nin üzerinde değerler saptanmıştır (Topak ve ark., 2007; Vehid ve ark., 2009). Doğumhanelerde gürültü ve ışık düzeyi ile ilgili sınırlı çalışmalar, çalışan güvenliği kapsamında ele alınırken

(Akçapınar, 2015), özellikle yoğun bakımlarda gürültü ve ışık düzeyi ile ilgili çalışmaların yapıldığı görülmüştür (Temizsoy, 2014; Temizsoy, 2022; Yağmur, 2018; Tekin, 2019).

Özellikle ülkemizde yapılan kısıtlı çalışmalar dikkate alındığında doğumhane ünitelerinde gürültü ve aydınlatma durumu ile ilgili mevcut durumun belirlenmesine yönelik araştırmalar yapılması ve çalışanların bu konu hakkında farkındalığını arttırmak gerekmektedir. Araştırmada doğumhane ünitesinde gürültü ve ışık düzeyinin belirlenmesi ve çalışanlara yapılan bilgilendirme ve hatırlatıcı görsellerin ünitenin ışık düzeyi ve gürültü seviyesine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Türü Ve Amacı

Çalışma, bir eğitim araştırma hastanesi doğumhane ünitesinde gürültü düzeyi ve ışık şiddetinin ölçülmesi, eğitim ve farkındalığı artırma afişlerinin etkisinin değerlendirilmesi amacıyla yarı deneysel olarak planlanmıştır.

2.2. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini bir eğitim araştırma hastanesinin doğumhane ünitesindeki gürültü (ses) ve ışık şiddeti düzeyleri oluşturmaktadır. Örneklemi ise doğumhane bölümünde belirlenen gün ve saatlerde eğitim öncesi-sonrası ölçülen gürültü (ses) ve ışık şiddetinden elde edilen veriler oluşturmuştur. Araştırma öncesinde Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'ndan onay (17.05.2023-45) alınmıştır.

2.3. Araştırma Yapılan Hastanenin Özellikleri

Eğitim ve araştırma hastanesi doğumhane ünitesi hastanenin 2. katında yer almaktadır. İki girişi olan ünitenin bir girişinden hasta giriş çıkışı yapılmakta, diğer kapıdan depo alanlarına ve acil çıkış kapısına ulaşılmaktadır. Bölümde dört adet doğum salonu, bir adet muayene odası (acil ve ayakta hasta müdahaleleri için), bir adet iki kişilik NST Odası, bir adet üç kişilik lohusa odası, bir adet iki kişilik yakın takip post-op odası, bir adet bebek odası ve bir adet ameliyat salonu bulunmaktadır.

Doğumhane ünitesinde toplam 19 ebe, 14 uzman hekim, 26 asistan hekim, 6 temizlik personeli görev yapmaktadır. Gündüz; 2 uzman hekim, 5-6 asistan hekim, 5 ebe ve 3 temizlik personeli, gece ve haftasonu mesaisinde; 1 uzman hekim, 5 asistan hekim, 4 ebe, 2 temizlik personeli çalışmaktadır. Ayrıca ameliyathane solonunda anestezi uzmanı, anestezi teknikeri, yenidoğan hekimleri ve doğumhane ünitesinde öğrenci ebe/hemşire, tıp fakültesi öğrencileri de bulunabilmektedir.

2.4. Verilerin Toplanması

Çalışmanın ilk aşamasında; doğum odaları, koridor, lohusa odası, post-op odası, bebek odası, muayene odası ve NST odasında ilk hafta Pazartesi, Çarşamba, Perşembe ve Cuma günleri, ikinci hafta Salı, Cuma ve Pazar günleri 08:00, 12:00, 20:00, 24:00 ve 02:00 saatlerinde ölçümler yapıldı.

Tüm ölçüm verileri araştırmacı tarafından, ölçüm cihazları her bir odanın merkezinde yerden yaklaşık 1,5 metre yükseklikte tutularak toplandı.

Araştırmada farkındalık eğitimi, aktif olarak çalışan 19 ebe, 14 uzman hekim, 26 asistan hekim, 6 temizlik personeli için planlandı. Eğitim; klinik rutin işleri, gece nöbetleri ve çalışanların yorgunluk durumları dikkate alınarak 3 grupta yapıldı. Eğitim yaklaşık 1 saat süre ile ve yüz yüze yapıldı. Hatırlatıcı ve uyarıcı görseller veri toplanan her odaya yerleştirildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında; çalışanlara yönelik bilgilendirme ve hatırlatıcı görseller doğumhane ünitesine (ölçüm yapılan her bir odaya ve koridorlara) yerleştirildikten bir hafta sonra ölçümlerin aynı gün ve saatlerde aynı noktalardan tekrar edildi. Ölçüm günleri ve saatleri; kliniğin yoğunluğu, bakım saatleri, gebelerin uyku saatleri gibi konular dikkate alınarak seçildi.

Ölçümlerin reel ses ve gürültü seviyelerini yansıtması için; ölçüm sırasında ortamdaki kişi sayısı ya da hasta olup olmaması, gece ya da gündüz olması nedeniyle ışıkların açık, kapalı olma durumu, pencerelerdeki perdelerin açık ya da kapalı olma durumlarına herhangi bir müdahale yapılmadan, olduğu hali ile ölçümler gerçekleştirildi.

2.5. Veri Toplama Araçları

Veri Toplama Formu: Araştırmacı tarafından hazırlanan veri toplama formunda belirlenen alanlarda, belirlenen gün ve saatlerde ışık ve ses düzeylerinin kayıt edildiği veri formudur.

Araştırmada ışık şiddeti ölçümü için Smart Sensor AS813 Digital Lux Meter; Liquid Crystal Display (Sıvı Kristal Ekran) (LCD) ekrana sahip, 0-200.000 lx aralığında ölçüm yapan ışıkölçer cihazı kullanılmıştır.

Gürültü ölçümü için Smart sensör A844 Gürültü Ölçer ve Desibel Kayıt Cihazı; 30 db ile 130 db arasında ses ölçümü yapabilen LCD ekrana sahip gürültü ölçer ve desibel kayıt cihazı kullanılmıştır.

2.6. İstatiksel Analiz

Araştırma kapsamında toplanan verilerin analizinde SPSS 27.0 paket programı kullanılarak tanımlayıcı ve anlam çıkarıcı istatistik yöntemler kullanılmıştır. Verilerin değerlendirmesi ise %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde yapılmıştır. Betimsel verilerin analizinde ortalama ve standart sapmaya bakılmıştır. Araştırmanın değişkenleri ile ilgili normallik varsayımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiş olup verilerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde değişkenlere ait grupların ortalamalarının karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Doğum odaları ses/gürültü düzeyleri ve eğitim öncesi-sonrası karşılaştırma sonuçları Tablo1'de gösterilmiştir. Doğumhane ünitesindeki dört adet doğum odasının gürültü seviyesi (Db) ölçümleri gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Ölçüm yapılan her

bir zamanda eğitim öncesi ve sonrası veriler karşılaştırılmıştır. Dört doğum odasında eğitim öncesi ve sonrası gün toplamında gürültü düzeyi ortalamalarının istatistiksel anlamda farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$).

Doğum odalarının ışık şiddeti düzeyleri, eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırma sonuçları, Tablo 2'de verilmiştir. Doğum odalarında ölçüm yapılan her bir saatte ve gün toplamında ışık şiddeti düzeyi ölçüm ortalamalarının eğitim öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($Z = -3,132$ $p = 0,002$). Işık şiddeti düzeyinin eğitim öncesinde ortalama $350,56 \pm 88,9$ Lx ve eğitim sonrasında $178,57 \pm 40,5$ Lx olup, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($Z = -2,236$, $p = 0,002$).

Bebek odasının ses/gürültü düzeyleri eğitim öncesi ve sonrası Tablo 3'te karşılaştırılmıştır. Bebek odasında eğitim sonrası gürültü ölçümü saatlere göre incelendiğinde sabah 08.00'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur ($Z = -1,981$ $p = 0,048$). Gürültü düzeyinin gün ortalama değeri ise eğitim öncesinde $54,2 \pm 3,9$ dB, eğitim sonrasında $54,1 \pm 3,2$ dB olup, anlamlı bir azalma sağlanamamıştır.

Bebek odasının ışık şiddeti eğitim öncesi ve sonrası Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Bebek odası bölümünde eğitim öncesi ve sonrası gün toplamı ışık şiddeti düzeyi ortalamalarının istatistiksel anlamda farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$).

Ayrıca doğumhane ünitesinde gürültü düzeyi ölçümü yapılan diğer alanlar olan; koridor, NST odası, lohusa odası ve post-op odasında çalışanlara verilen eğitim sonrasında gürültü/ses düzeyi ölçüm ortalamalarının istatistiksel anlamda farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0,05$).

Muayene odası bölümünde saat 12:00'de yapılan gürültü düzeyi ölçüm ortalamalarının eğitim öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği saptanmıştır ($Z = -2,177$ $p = 0,029$). Gürültü düzeyi, eğitim öncesinde ortalama $57,28 \pm 4,32$ Db ve eğitim sonrasında $64,04 \pm 5,41$ Db olup, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Lohusa ve post-op yakın takip odalarında gün toplamı ışık şiddeti düzeyi ölçüm ortalamalarının eğitim öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği saptanmıştır ($Z = -2,750$ $p = 0,006$). Işık şiddeti düzeyi, eğitim öncesinde ortalama $257,32 \pm 97,2$ Lx ve eğitim sonrasında $150,94 \pm 36,0$ Lx olup, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

NST odasında ışık şiddeti düzeyinin eğitim öncesi ve sonrasında farklılık göstermediği, muayene odasında ışık şiddeti düzeyi, eğitim öncesinde ortalama $430,6 \pm 169,1$ Lx ve eğitim sonrasında $280,9 \pm 102,19$ Lx olup, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($Z = -2,108$ $p = 0,035$). Koridor bölümünde gün toplamı ışık şiddeti düzeyi ölçüm ortalamalarının eğitim öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamda farklılık gösterdiği saptanmıştır ($Z = -2,236$ $p = 0,025$). Işık şiddeti düzeyi eğitim öncesinde ortalama $1122,17 \pm 805,9$ Lx ve eğitim sonrasında $667,17 \pm 189,8$ Lx olup, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Doğumhane ünitesinde ölçülen gürültü ve ses düzeyi, doğum ortamının mevcut koşullarının daha iyiye taşınması için bir gösterge, çalışan sağlığı ve güvenliği için farkındalık yaratarak olumlu yönde etki sağlayacak bir faktördür. Doğumhane ünitelerinde ses ve ışık kontrolü, doğumun seyrini, gebenin doğum ağrıları ile başetme becerisini, anne bebek bağlanmasını, yenidoğanın doğum sonu adaptasyonunu, çalışanların iletişim becerilerini ve sağlığını etkilemektedir.

Çalışmamızda eğitim öncesi ve sonrasına ait değerler karşılaştırıldığında doğum odalarında gün toplamında gürültü düzeyi ortalamasının azaldığı ancak yapılan ölçümlerin WHO'nun önerdiği sınırların üzerinde olduğu (minimum 52,3Db – maksimum 56,9 Db) belirlenmiştir. Bu durumun, hastanelerde ses düzeyinin yüksek bulunduğu diğer çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür. Lozińska-Czerniak ve ark (2020) Varşova'da bulunan farklı 11 hastanenin doğumhane ünitesinde bebeğin doğumundan sonraki ortalama ses düzeyinin $58,03 \pm 7,66$ dB olduğunu, ses şiddetinin ise $40,30$ dB ile $78,0$ dB arasında değiştiğini bildirmişlerdir. (Lozińska-Czerniak ve ark., 2020). Temizsoy (2014), gürültü düzeyi ölçümleri yaptığı çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)nde gürültü düzeyini azaltmak için iyileştirmelerde bulunmuş ve öncesinde 5 gün, iyileştirmeler sonrası 5 gün, 24 saat boyunca gürültü düzeylerini ölçüp karşılaştırmıştır. Yapılan iyileştirme girişimleri sonrası gürültü düzeylerinde azalma belirlenmiş ancak bu düzeylerin ulusal ve uluslararası değerlere ulaşamadığı belirtilmiştir (Temizsoy, 2014).

Araştırmamızda doğumhane odalarında ışık düzeyine ilişkin yapılan değerlendirmelerde eğitim öncesi ve sonrasında farklılıklar bulunmuştur. Işık şiddeti düzeyinin ölçüm yapılan tüm saatlerde (08-12-20-24-02 saatleri) anlamlı oranda azaldığı görülmüştür. Işık şiddeti düzeyinin tüm gün ortalamasının eğitim öncesinde ($350,56 \pm 88,9$ Lux) ve eğitim sonrasına ($178,57 \pm 40,5$ Lux) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar doğum odalarında ışık şiddeti düzeyinin eğitim sonrasında, öncesine göre daha düşük düzeyde ölçüldüğünü ve verilen eğitimin ışık şiddetini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Doğumhane odalarına gün ışığının etkili olduğu sabah ve öğle saatlerinde eğitim sonrası çalışanların perdeleri kapatarak loş bir ortam sağlama girişiminde olduğu, gereksiz açık olan ışık kaynaklarını kapattığı gözlemlenmiştir. Gece saatlerinde doğum odalarında tavan aydınlatmaları yerine hasta başı ışık kaynaklarının kullanıldığı, dolayısıyla çalışanlarda davranış değişikliklerine bağlı olarak ışık şiddeti düzeyinin azaldığı görülmektedir. Ancak çalışmanın yapıldığı doğumhanede ışık kaynaklarının ayarlanabilir olmaması da etkilidir.

Bebek odasında eğitim öncesinde özellikle sabah 08:00'de ölçülen gürültü düzeyinin diğer saatlere göre de yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun çalışanların mesai başlama saatini 08:00 olduğu düşünüldüğünde mesai değiştirme süresinin etkili olduğunu göstermektedir. Eğitim sonrasında gürültü düzeyinde azalma olması özellikle sağlık personeli kaynaklı gürültü düzeylerinin eğitim ile azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Bebek odası bölümünde ışık düzeyine ilişkin yapılan değerlendirmelerde eğitim öncesi ve sonrasında saat 08:00, 12:00, 20:00, 24:00, 02:00 ve tüm gün ölçümlerinde ışık şiddetinin değişiklik göstermediği sonucuna ulaşılmıştır. Bebek odası bölümünde tüm gün yapılan ölçümlerde ortalama ışık şiddeti düzeyi eğitim öncesinde $775,11 \pm 250,6$ Lux ve eğitim sonrasında ise $573,62 \pm 69,3$ Lux olarak ölçülmüştür. Eğitim sonrasında eğitim öncesine göre daha düşük ışık şiddeti ölçülmesine rağmen istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Bebek odasında yenidoğan bakımı ve acil müdahaleler için sürekli ışıkların açık olması ve bebek bakım yatağının ışıklandırmasının açık şekilde hazır bulundurulmasının ışık şiddeti ölçümlerini etkilediği düşünülmektedir. Ayrıca bebek odasında yenidoğan pediatri hekimlerinin çalışması için bilgisayar olmasının, tetkik ve istemlerin bu bilgisayardan yapılmasının da odada bulunan tüm ışıkların sürekli açık olmasına neden olarak ışık şiddeti ve gürültü düzeyini etkilediği düşünülmektedir.

Temizsoy (2022)'un yaptığı bir çalışmada, çalışmamız ile benzer olarak YYBÜ'de farkındalık eğitimi ve hatırlatıcı yaka rozetleri ile yoğun bakım ışık şiddeti ortalamasında ve ölçüm yapılan her saatte istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Araştırma yapılan YYBÜ'nde eğitim sonrasında gece saatlerinden itibaren ışık şiddeti azaltılarak döngüsel aydınlatmanın kullanılmaya başlandığı görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü rehberlerinde hastaneler için genel olarak gündüz 45 dB, gece 35 dB gürültü sınırı belirlemiştir. Bizim çalışmamızda doğum odalarında, eğitim öncesi gün toplamı gürültü ortalaması $56,81 \pm 3,32$ dB, eğitim sonrasında gürültü ortalaması $54,7 \pm 3,162$ dB, bulunmuştur. NST odası, muayene odası, koridor ve lohusa odalarındaki gürültü ölçümlerinde eğitim öncesi gün ortalaması en yüksek koridor 61 dB, eğitim sonrası en düşük gün ortalaması gürültü düzeyi 54,18 dB ile bebek odasında tespit edilmiştir.

İstanbul'da 2013 yılında, bir eğitim hastanesinde iç ve dış ortam gürültü düzeylerinin belirlenmesi amacıyla bir çalışma yapılmış olup bu çalışmayla benzer hastane gürültü düzeyleri tespit edilmiştir. Gürültü düzeyleri polikliniklerde 65 dB, çamaşırhanede 75 dB ve kardiyojloji kliniğinde 65 dB ölçülmüş ve gürültü seviyelerinin yüksekliği gösterilmiştir (Bağdatlı, 2013). 2005'te Amerika Birleşik Devletleri'nde John's Hopkins Hastanesi'nde beş farklı bölümde bir yıllık süre içinde ses seviyeleri ölçülmüş; hasta odası, 70 hemşire istasyonu ve koridorlar dahil birçok üniteye yapılan ölçümlerde ortalama 50-60 dB ses kaydedilmiş ve birimler arasında küçük farklılıklar tespit edilmiştir (Busch-Vishniac ve ark., 2005)

Gürültüye yönelik yapılan eğitim programının gürültü düzeyini azaltmada ve sağlık çalışanlarında davranış değişikliği yapmada etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Çalıklı İnecakar, 2014; Temizsoy, 2014; Koltan, 2019; Weich ve ark., 2011; Gaygısız ve ark., 2023)

Çalışmada doğumhane ünitesinde muayene odası, koridor ve doğum odaları ortalamasında ışık şiddeti eğitim sonrası daha düşük seviyelerde ölçülmüş, gürültü seviyesi ölçümlerinde azalmalar görülsede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bebek odasında sabah saat 08:00'de ölçülen

gürültü düzeyinin anlamlı derecede azalması ($p<0,05$) eğitimin personel davranışları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Doğumhane ünitelerinde gebe, yenidoğan ve çalışanlar için gürültü ve ışık kontrolü sağlanması amacıyla düzenli eğitim programları yapılması ve hatırlatıcı, uyarıcı afişlerle desteklenmesi önemlidir. Araştırma sonuçları doğumhane çalışanlarının mevcut ışık ve ses düzeyini etkileyen faktörler konusunda farkındalıklarının artırılmasının önemi açısından değerlendirilebilir. Çalışma sonuçları çoklu merkezlerde standardize edilmiş bir eğitim programı ve farkındalık afişleri ile yapılacak yeni çalışmalar için örnek olabilir.

Araştırmanın sınırlılıkları: Araştırmada doğumhane ünitesindeki tüm çalışanlara eğitim için aynı anda ulaşılamaması, ses ve ışık seviyesi ölçümlerinin anlık olarak yapılması, ses ve ışık kaynaklarının değerlendirilmemiş olması araştırmayı kısıtlamaktadır. Literatürde doğumhane ünitesinde eğitim ve görseller kullanılarak gürültü ve ışık ölçümü yapılan başka çalışmaya rastlanılmaması araştırmanın güçlü yönleridir.

KAYNAKLAR

- [1] Akçapınar M, İnceboz T. Doğumhanelerde Çalışan Güvenliği ve Çalışan Güvenliğini Etkileyen Nedenler. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;5(3):110-115.
- [2] AAP. Committee on Environmental Health. Noise: a hazard for the fetus and newborn. Pediatrics. 1997;100(4):724-727.
- [3] Berglund, B, Lindvall T, Schwela DH. Guidelines for community noise, World Health Organization. 1999, Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66217>
- [4] Bağdatlı Y. Bir eğitim hastanesinde iç ve dış ortam gürültü düzeylerinin tespiti, II. Ulusal Sağlık Kuruluşları Çevre Yönetimi Sempozyumu Bildiri Kitabı 2014; pp.189-191, Birmat Basım Yayın, İstanbul
- [5] Busch-Vishniac I, West J, Barnhill C, Hunter T, Orellana D, Chivukula R. Noise levels in John Hopkins hospital. Journal of the Acoustical Society of America. 2005;118(6):3629-3645.
- [6] Çalıklı İnecar M, Çeçen E, Balcı S, Mutlu B, Ulu N, Hamilçikan Ş. (2017). Pretermin maruz kaldığı gürültünün azaltılmasında eğitimin etkisi. 25. Ulusal Neonatoloji Kongresi 2017; pp. 296-297, Antalya, Türkiye.
- [7] Çevre ve Orman Bakanlığı Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü. (2011). Çevresel Gürültü Ölçüm ve Değerlendirme Klavuzu, Ses ve Gürültü <http://gurultu.cevreorman.gov.tr/gurultu/Files/Gurultu/Dokumanlar/Klavuz.pdf>. (Erişim: 01.05.2023)
- [8] Dereli Yılmaz S. (2017) Doğum Eylemi. Meltem Demirgöz Bal (Ed), içinde: Ebelere Yönelik Kapsamlı Doğum. Akademisyen Kitabevi. 2017; pp. 1-38, Ankara.
- [9] Gaygısız U, Karabıyık L. Yoğun bakım ünitesinde ses düzeyi ölçümleri üzerine personel eğitiminin etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Journal of Advanced Research in Social Sciences. 2023;31(2):157-161.
- [10] Jenkinson B, Josey N, Kruske S. Birth space: An Evidence-Based Guide to Birth Environment Design. Queensland Centre for Mothers & Babies. 2013, The University of Queensland, Brisbane, Australia.
- [11] Koltan C. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde verilen eğitimin ünitenin gürültü düzeyine ve hemşirelerin farkındalık düzeylerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. 2019, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- [12] Kömürçü N. (Ed.). Doğum Ağrısı ve Yönetimi. 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2013, İstanbul.
- [13] Lozińska-Czerniak A., Salamończyk M., Dmoch-Gajzlerska E., Bednarczyk M. Analysis of the sound environment and the sound level in the delivery room in the first hour of a newborn's life. Journal of Mother and Child. 2020;24(1):33-38
- [14] Öztürk M, Alan S, Kadioğlu S. Çağdaş obstetride doğumhane: yapı ve işleyiş standartları. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi. 2018;8:198-204.
- [15] Rathfisch G. Doğum Eylemi. Nezihe Kızılkaya Beji (Ed), Kadın Sağlığı ve Hastalıkları, Nobel Kitabevleri. 2015; pp. 305-3018, İstanbul.
- [16] Rathfisch G. Doğal doğum felsefesi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2012, İstanbul.
- [17] Sayiner DF, Özerdoğan N. Doğal doğum. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2009;2(3):143-148
- [18] Şahin NH. Seksio-sezaryen: yaygınlığı ve sonuçları. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi. 2009;2(3):93-98
- [19] T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta kalite standartları. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR,12679/saglikta-kalite-standartlari-sks.html>. Erişim tarihi: 20 şubat 2023
- [20] Tekin FG. (2019). Yenidoğan yoğun bakım ortamında gürültü ve aydınlatma durumunun incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Akdeniz Üniversitesi, Antalya
- [21] Temizsoy E. (2014). Hastanelerde gürültü yönetimi: Yenidoğan yoğun bakım örneği. Yüksek Lisans Tezi. 2014, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul
- [22] Temizsoy K. (2022) Yenidoğan yoğun bakımda ışık şiddetinin eğitim öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. 2022, Hemşirelik Anabilim Dalı. İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul
- [23] Topak M, Külekçi M, Yelken K, Şenay N. İstanbul'da bulunan altı hastanedeki gürültü düzeylerinin karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi. 2007;45(4):206-212.
- [24] Vehid S. Noise level of hospital environment Hastane ortamı gürültü düzeyi.TAF Preventive Medicine Bulletin. 2011;10(4):409-414.
- [25] WHO. Community Noise-Environmental Health Criteria Document External Review Draft Geneva. 2002, WHO Publishing.
- [26] Weich TM, Ourique AC, Tochetto TM, Franceschi CM. Effectiveness of a noise control program in a neonatal intensive care unit. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(3): 327-334.
- [27] Yağmur B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin yoğun bakımdaki ışık, ses ve iyonize radyasyon düzeylerine ilişkin görüşleri ve risk algıları. Yüksek Lisans Tezi. 2018, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

How to cite this article: Sarcan F, Karakoç A. Bir eğitim ve araştırma hastanesinin doğumhane ünitesinde ışık şiddeti ve gürültü düzeylerinin değerlendirilmesi. Journal of Health Sciences and Management, 2024; 4(3):71-75. DOI: 10.29228/JOHESAM.39

Klebsiella pneumoniae İzolatlarının Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Profilinin Genotipik ve Fenotipik Yöntemlerle Araştırılması

Investigation of Extended Spectrum Beta-Lactamase Profiles of Klebsiella pneumoniae Isolates by Using Genotypic and Phenotypic Methods

Şükrü ŞEN^{1*}, Ufuk HASDEMİR^{2,3}

¹ Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Şükrü ŞEN

E-mail: sukruusen96@gmail.com

Gönderme Tarihi: 07.05.2024

Kabul Tarihi: 20.05.2024

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemizde izole edilen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimini fenotipik ve genotipik yöntemlerle tespit etmek ve bölümümüzde yeni geliştirilen kolorimetrik-GSBL testinin performansını değerlendirmektir.

Yöntem: 2018-2023 yılları arasında hastanemizde rutin otomatize duyarlılık testinde seftazidim ve seftriakson MİK'leri GSBL tarama sınırının (>1mg/L) üstünde olan 100; altında (≤1mg/L) olan 20 *K. pneumoniae* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlarda GSBL pozitifliği ve negatifliği, EUCAST önerilerine göre kombinasyon disk testi ile konfirme edilmiştir. En sıklıkla rastlanan üç GSBL geni, bla_{TEM} , bla_{SHV} ve bla_{CTX-M} yönünden spesifik primerlerle PZR'a alınmıştır. PZR testinde GSBL genlerinden en az biri saptanan izolatlarda kolorimetrik-GSBL testinin, GSBL saptamadaki performansı değerlendirilmiştir. Kolorimetrik-GSBL testi, belirli konsantrasyonlarda sefotaksim/seftriakson ve pH indikatörü olarak fenol-kırmızısı içeren bir tüpte gerçekleştirilmiştir (araştırmacıyla görüşme sonucu).

Bulgular: Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) tarafından tarama testinde MİK'leri >1 mg/L olan 100 izolatın tamamı kombinasyon disk testi ile GSBL pozitif olarak doğrulanmıştır. İzolatların %97'sinde PZR ile araştırılan GSBL genlerinden en az biri saptanmıştır. En sıklıkla rastlanan GSBL geni, tek başına veya diğer bir GSBL geni ile birlikte bla_{CTX-M} (%95,9) oldu. Üç geni bir arada taşıyan izolatların oranı %28,9'dur. PZR test sonuçlarını göre, PZR pozitif 97 izolatın 94'ü kolorimetrik-GSBL testi ile pozitif sonuç vermiştir. PZR negatif 20 izolatın ise kolorimetrik-GSBL testi ile hepsi GSBL negatif bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatlarımızda en yaygın GSBL geninin bla_{CTX-M} olduğu ve izolatların yarısından çoğunda ikili veya üçlü GSBL gen kombinasyonlarının varlığı belirlenmiştir. Kolorimetrik-GSBL testinin, bla_{CTX-M} , bla_{SHV} ve bla_{TEM} genlerini saptamadaki duyarlılığının (%96,9) ve özgüllüğünün (%100), geniş kapsamlı çalışmalarda da değerlendirilmek koşuluyla, yüksek olduğunu kaydedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Klebsiella pneumoniae*, kolorimetrik test, polimeraz zincir reaksiyonu

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to detect the production of extended spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* isolates isolated in our hospital using phenotypic and genotypic methods and to evaluate the performance of the newly developed colorimetric-ESBL test in our department.

Materials and Methods: Between 2018 and 2023, routine automated susceptibility testing in our hospital detected MICs of ceftazidime and ceftriaxone that were 100 above the ESBL screening limit (>1mg/L); 20 *K. pneumoniae* isolates that were below (\leq 1mg/L) were included in the study. The ESBL positivity and negativity of the isolates was confirmed by a combination disk test according to the EUCAST recommendations. The three most common ESBL genes, bla_{TEM} , bla_{SHV} and bla_{CTX-M} were PCR-treated with specific primers. The performance of the colorimetric-ESBL test in detecting ESBL in isolates in which at least one of the ESBL genes was detected in the PCR test was evaluated. The performance of the colorimetric-ESBL test in detecting ESBL in isolates in which at least one of the ESBL genes was detected in the PCR test was evaluated. The colorimetric-ESBL test was performed in a tube containing specific concentrations of cefotaxime/ceftriaxone and phenol red as a pH indicator (*unpublished data).

Results: All 100 isolates with MICs >1 mg/L in the screening test with Vitek 2 (bioMérieux, France) were confirmed as ESBL-positive by the combination disk test. At least one of the ESBL genes tested by PCR was detected in 97 % of the isolates. The most frequently occurring ESBL gene was bla_{CTX-M} (95.9 %), alone or in combination with another ESBL gene. The proportion of isolates carrying all three genes together was 28.9 %. According to the PCR test results, 94 of 97 PCR-positive isolates showed positive results in the colorimetric-ESBL test. Of the 20 PCR-negative isolates, all were found to be ESBL-negative in the colorimetric-ESBL test.

Conclusion: Our study showed that the most common ESBL gene in our *K. pneumoniae* isolates was bla_{CTX-M} and more than half of the isolates had a double or triple ESBL gene combination. The evaluation of extensive studies showed that the sensitivity (96.9 %) and specificity (100 %) of the colorimetric-ESBL test in detecting the bla_{CTX-M} , bla_{SHV} and bla_{TEM} genes were high.

Keywords: antibiotic resistance, colorimetric test, extended spectrum beta-lactamase, *Klebsiella pneumoniae*, polymerase chain reaction

1. GİRİŞ

Dünya genelinde halk sağlığı problemlerinin önemli bölümü enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Özellikle bakteriler, enfeksiyon hastalıklarının büyük bir bölümünden sorumlu olmaktadır. Bakterilerin sebep olduğu enfeksiyon tedavisi antibiyotiklerle sağlanmaktadır. Son yıllarda enfeksiyon etkeni bakteriler arasında antibiyotiklere karşı direnç hızla artmaktadır (WHO, 2020).

Beta laktam grubu dünya çapında reçete edilen antibiyotiklerin başında gelmektedir. Günümüzde bu grup antibiyotige karşı direnç gelişmiştir. Özellikle, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), *Enterobacteriaceae*'de bulunan en yaygın antibiyotik direnci türlerinden biri olduğu bilinmektedir. Yaklaşık olarak 400 farklı GSBL türü tanımlanmıştır (Latifpour ve ark., 2016). Tanımlanan bu direnç profilleri tüm dünyada ve ülkemizde hızlıca yayılmaktadır (Paterson ve ark., 2005, Stürenburg ve ark., 2003). GSBL'ler, plazmidler aracılığıyla aktararak üçüncü kuşak sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize etmektedir (Akova, 2004). GSBL'ler, plazmitler tarafından kodlanan ana enzim ailelerini ve varyantlarını içermektedir. Bu kodlanan ana enzim aileleri: TEM, SHV, CTX-M ve OXA tipi enzimlerdir (Paterson ve ark., 2005). CTX-M tipi beta-laktamazlar, sefotaksimleri en iyi hidrolize eden enzimler olup beş farklı alt gruptan (CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 ve CTX-M-25) oluşmaktadır (Harada ve ark., 2008). Bu grupların içinde en sık gözlenen enzimler ise CTX-M-15, CTX-M-14, CTX-M-3 ve CTX-M-2'dir (Harada ve ark., 2008, Carattoli, 2009). Ana enzimleri kodlayan genlerde gerçekleşen mutasyonlar sonucunda yeni varyant enzimler çıkmıştır. Ayrıca farklı bölgelerde nadir olarak TEM ve SHV dışı GSBL'ler, GES, VEB, PER, IBC, BES, TLA ve SFO, görülmektedir (Moland ve ark., 2008).

GSBL genlerini içeren plazmitler ayrıca aminoglikozitler, kloramfenikol, sülfonamidler, trimetoprim ve tetrasiklin gibi diğer antibiyotik sınıflarına ait genleri de içermektedir (Rozwandwicz ve ark., 2018). Dolayısıyla bu plazmidleri içeren Gram-negatif basiller çoğunlukla çoklu antibiyotik direnci gösteren bakterileridir (Rozwandwicz ve ark., 2018).

GSBL üreten *Enterobacteriaceae* ile enfekte olma riski en yüksek grubun yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatmakta olan hastalar olduğu bilinmektedir (Navon-Venzea ve ark., 2017). GSBL üreten izolatların hızlı teşhis edilememesi, bu izolatlarla gelişen enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve morbitide ve/veya mortalite oranlarında ciddi artışlara neden olmaktadır (Navon-Venzea ve ark., 2017).

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) türlerinin, hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık %10'una neden olduğu ileri sürülmektedir; gram-negatif bakteriyel sepsisin ise en yaygın ikinci nedeni olarak gösterilmekte ve idrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %6 ile %17'sini oluşturmaktadır. Bu durum *K. pneumoniae* türlerini hastane içinde en sık gözlenen sekiz patojen arasına sokmaktadır (Jean ve ark., 2011, Tsai ve ark., 2010). *K. pneumoniae*'de gerçekleşen antimikrobiyal direnç kendi kendine konjuge olan plazmitlerin kazanımına bağlanmaktadır (Lee ve ark., 2016). Bundan dolayı, aynı suşta birden fazla β -laktamaz geninin taşınması, *K. pneumoniae*'nin spesifik özelliği olup patojenin seçici başarısına katkı sağlayabilmektedir (Lee ve ark., 2016).

Hastanemizde GSBL üretimi gösteren *K. pneumoniae* izolatlarının ciddi oranlarda izole edilmesi nedeniyle bu izolatlardaki antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi son derece önem arz etmektedir. Çünkü *K. pneumoniae*'da GSBL üretiminin erken tanısı, tedavinin doğru yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle araştırmamızda, hastanemizde enfeksiyon etkeni

olarak izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında antibiyotik direncinden sorumlu tutulan TEM, SHV ve CTX-M tipi GSBL enzimlerinin yaygınlığının araştırılması ve bununla birlikte, GSBL üreten izolatların fenotipik olarak hızlı tanımlanması için bölümümüzde geliştirilen kolorimetrik-GSBL saptama testinin *K. pneumoniae* izolatları üzerindeki performansının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2018-2023 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında farklı servis (hematoloji, onkoloji, plastik cerrahi, üroloji) ve yoğun bakım ünitelerinden (anesteziyoloji ve reanimasyon, covid, dahiliye, pediatri, erişkin, organ nakli) alınmış invaziv (kan, bos) örnekleri etken olarak izole edilen ve ardından stoklanan, otomatize sistem (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) ile duyarlılık testinde seftazidim (CAZ) ve seftriakson (CRO) antibiyotiklerinin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri GSBL tarama sınırının ($>1\text{mg/L}$) üstünde olan 100 adet *K. pneumoniae* izolatı; kontrol grubu olarak ise GSBL tarama sınırının ($\leq 1\text{mg/L}$) altında olan 20 adet *K. pneumoniae* izolatı çalışmaya dahil edilmiştir (Hope ve ark., 2013). Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından (19.09.2012 tarih ve 94 kayıt numarası) onaylanmıştır.

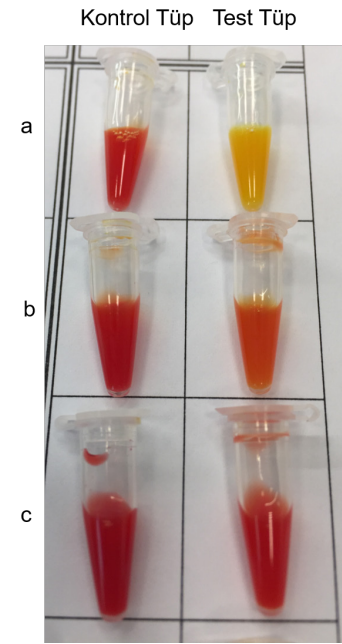
2.1 Fenotipik Yöntemler

2.1.1. GSBL Fenotipik Doğrulama

a. Kombinasyon Disk Testi (KDT): Seçilen izolatların GSBL üretiminin fenotipik olarak doğrulanmasında EUCAST önerilerine göre seftazidim (CAZ), seftotaksim (CTX), seftazidim-klavulanik asit (CAZ/CLA) ve seftotaksim-klavulanik asit (CTX/CLA) kullanılarak KDT yöntemi kullanılmıştır. – 80°C'deki derin dondurucudan çıkartılan stoklar kanlı agara (BioMérieux, Fransa) ekilmiş ve 35°-37°C'lik etüvde 18-24 saatlik inkübasyona kaldırılmıştır. Kültürlenmiş izolatlar, 0.5 McFarland (1.5×10^8 CFU/mL) bulanıklığında bakteri süspansiyonu Mueller Hinton Agar'ın (MHA) üzerine steril eküvyon aracılığıyla yayılmıştır. CAZ/CLA ve CTX/CLA MHA besiyeri üzerine yerleştirilmiştir. 35°C'de 16-18 saat inkübasyondan sonra sefalosporinlerin tek başlarına oluşturdukları zon çapı ile klavulanik asitli bileşikler arasında ≥ 5 mm fark olması GSBL üretimi açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir (Towne ve ark., 2010).

b. Kolorimetrik Test: PZR testinde GSBL genlerinden en az biri saptanan izolatlarda kolorimetrik-GSBL testinin, GSBL saptamadaki performansı değerlendirilmiştir. Kolorimetrik-GSBL testinin çalışma prensibi: – 80°C'deki derin donduncuda stoklanmış *K. pneumoniae* izolatları kanlı agara (BioMérieux, Fransa) pasajlanmış ve 35°-37°C'lik etüvde bir gece inkübasyona kaldırılmıştır. Ardından taze kültürde üreyen *K. pneumoniae* kolonileri deney için hazırlanmıştır. Buna göre, bir tüpün içinde 400 µL TrisHCl (20 mmol/L) solüsyonu

eklenmiş ve ardından 4 öze dolusu bakteri kolonisi solüsyonun içine eklenmiştir. Daha sonra süspansiyon vortekslenmiş ve bakterinin parçalanması için oda sıcaklığında 30 dakika boyunca inkübasyona kaldırılmıştır. Ardından deneyin gerçekleşeceği tüpler hazırlanmıştır. Tüpler de 12 mg/L konsantrasyonlarda seftotaksim/seftriakson antibiyotiği, pH indikatörü fenol-kırmızısı ve bakteri süspansiyonu içeren test tüpü ile sadece pH indikatörü olarak fenol-kırmızısı ve bakteri süspansiyonu içeren kontrol tüpü kullanılmıştır. Test tüpleri ile kontrol tüpleri oda sıcaklığında 2 saat boyunca takip edilmiştir. GSBL üreten tüpler de pH değişimi sonucu renk değişimi (kırmızı/sarı/turuncu) görülmüştür (Resim 1) (araştırmacıyla görüşme sonucu).



Resim 1. Kolorimetrik-GSBL saptama testi. a. Kontrol tüpünde renk değişiminin olmaması testin doğru çalıştığını göstermektedir. Test tüpündeki renk değişimi (kırmızı/sarı) GSBL pozitifliğini göstermektedir. b. Kontrol tüpünde renk değişiminin olmaması testin doğru çalıştığını göstermektedir. Test tüpündeki renk değişimi (kırmızı/turuncu) GSBL pozitifliğini göstermektedir. c. Kontrol tüpünde renk değişiminin olmaması testin doğru çalıştığını göstermektedir. Test tüpünde renk değişimi (kırmızı/kırmızı) olmaması GSBL negatifliğini göstermiştir.

2.2 Genotipik Yöntemler

izolatlarda bla_{TEM} , bla_{SHV} ve bla_{CTX-M} genlerinin varlığı uygun primerler kullanılarak PZR ile araştırılmıştır. İzolatlar, MHA'da (BioMérieux, Fransa) 37°C'de 18-24 saat inkübasyon ile üretilmiştir. DNA ekstraksiyonu için, bakteriler kanlı (BioMérieux, Fransa) agara ekilmiş ve 18-24 saatlik inkübasyona kaldırılmıştır. Kültürden elde edilen saf koloniler eppendorf tüpünde 100 µL steril distile su içinde 5 saf koloni ile homojenize edilmiştir. Karışım kuru blok ısıtıcıda 95°C'de 10 dk inkübasyona tutulmuştur. Tüp 1500 rpm'de 2 dk santrifüj edilmiş ve sonrasında DNA içeren süpernatant kısmı alınmış ve üzere – 20°C'de saklanmıştır (Doyle ve ark.,

2012). PZR için kullanılan primerler ve reaksiyon şartları belirtilmiştir (Tablo 1). Elde edilen PZR ürünleri, etidyum bromür varlığında %1'lik agaroz jelde yürütülüp ultraviyole ışık altında değerlendirilmiştir (Roschanski ve ark., 2014).

Tablo 1. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz genlerine özgü primer ve reaksiyon koşulları

Gen	Primer Dizisi (5'-3')	bp	Reaksiyon Koşulları
TEM-F TEM-R	5'-GAAGACGAAAGGGCCTCGTG-3' 5'-GGTCTGACAGTTACCAATGC-3'	1024	(94°C 30sn, 52°C 1dk, 72°C 1.5dk) 30 siklus, 72°C 10dk
SHV-F SHV-R	5'-CGCCGGGTTATTCTTATTGTCGC-3' 5'-TCTTCCGATGCCGCCAGTCA-3'	1016	(94°C 45sn, 52°C 1dk, 72°C 1.5dk) 30 siklus, 72°C 10dk
CTX-M-F CTX-M-R	5'-CGCTTGGCGATGGCAG-3' 5'-ACCGGATATCGTTGGT-3'	544	(94°C 1dk, 54°C 1dk, 72°C 2dk) 30 siklus, 72°C 10dk

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde dört gözlü tablo ile duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

EUCAST önerilerine göre tarama testinde CAZ ve CRO MİK değerleri >1 mg/L olan 100 izolatin hepsi KDT ile GSBL pozitif olarak doğrulanmıştır. Fenotipik olarak KDT'de GSBL pozitif bulunan 100 izolatin 97'sinde PZR ile araştırılan *bla*_{CTX-M} (%95,9), *bla*_{TEM} (%55,7), *bla*_{SHV} (%50,5) genlerinden en az biri saptanmıştır. Bu izolatlardan 22'si tek başına *bla*_{CTX-M} 4'ü tek başına *bla*_{SHV}, 26'sı *bla*_{TEM} + *bla*_{CTX-M}, 17'si *bla*_{SHV} + *bla*_{CTX-M} ikili gen ve 28'i *bla*_{SHV} + *bla*_{TEM} + *bla*_{CTX-M} üçlü gen kombinasyonlarını taşımaktadır (Tablo 2). KDT ile GSBL pozitif olduğu halde üç izolatta araştırılan GSBL genlerinin hiçbiri saptanmamıştır. Tarama sınır değerleri MİK ≤ 1mg/L olan 20 *K. pneumoniae* izolatinin kontrol amacıyla yapılan PZR testlerinde ise araştırılan GSBL genlerinden (*bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM} ve *bla*_{SHV}) hiçbiri saptanmamıştır.

Tablo 2. Kombinasyon disk testi ile GSBL pozitif bulunan 100 *K. pneumoniae* izolatinde GSBL-PZR sonuçları

Gen	GSBL-PZR pozitif izolat sayısı (%)
<i>bla</i> _{CTX-M}	22 (22,7)
<i>bla</i> _{SHV}	4 (4,1)
<i>bla</i> _{TEM}	0
<i>bla</i> _{CTX-M} + <i>bla</i> _{SHV}	17 (17,5)
<i>bla</i> _{CTX-M} + <i>bla</i> _{TEM}	26 (26,8)
<i>bla</i> _{CTX-M} + <i>bla</i> _{SHV} + <i>bla</i> _{TEM}	28 (28,9)
Toplam	97 (100)

Kolorimetrik-GSBL saptama testinin performansını değerlendirmek için altın standart olarak GSBL üreten izolatların PZR sonuçları esas alınmıştır. Buna göre, fenotipik olarak GSBL pozitif yüz *K. pneumoniae* izolatinin 97'si (%97) araştırılan GSBL genlerinin en az birine taşımaktadır. Doksan yedi adet PZR pozitif izolatın 94'ü (94/97) kolorimetrik-GSBL testinde renk değişimine uğramış ve GSBL üretimi açısından pozitif bulunmuştur. Buna göre kolorimetrik-GSBL testinin

duyarlılığı %96,9 bulunmuştur. Kontrol grubu olarak ise GSBL-PZR negatif sonuç veren yirmi *K. pneumoniae* izolatı kullanılmış ve yirmi izolatın tamamı kolorimetrik-GSBL testinde renk değişimi gerçekleşmemiştir. Bunun sonucunda kolorimetrik-GSBL testimizin özgüllük oranı %100 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmamızın pozitif prediktif değeri %100 ve negatif prediktif değeri %87 hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. GSBL-PZR sonuçları baz alındığında GSBL-Kolorimetrik testin duyarlılık ve özgüllüğü

	GSBL-PZR pozitif izolat sayısı (%)	GSBL-PZR negatif izolat sayısı (%)	Toplam
Kolorimetrik-GSBL pozitif izolat sayısı (%)	94 (96,9)	0	94
Kolorimetrik-GSBL negatif izolat sayısı (%)	3 (3,1)	20 (100)	23
Toplam	97	20	117

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibiyotik direnci, insan sağlığını tehdit eden en temel sorunlardan biridir. Beta laktam grubu antibiyotikler, en çok tercih edilen antimikrobiyallerin başında gelmektedir. Bununla birlikte bu grup antibiyotiklere karşı antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2023 yılında yayımlanan Avrupa'da antimikrobiyal direnç sürveyansı raporuna göre Türkiye'de 3. kuşak sefalosporine direnç oranı *K. pneumoniae*'da %75,4'tür (WHO ve ECDC, 2023).

Gram negatif bakterilerde, beta laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz enzimleridir (Pfeifer, 2010). Bu enzimleri kodlayan genler, bakteriler arasında horizontal olarak aktarılmakta ve bu durum direncin hızla yayılmasına neden olmaktadır. *Enterobacteriaceae* ailesi içinde bulunan *K. pneumoniae* izolatlarında ise GSBL enzimleri en yüksek oranda görülmektedir (Drieux ve ark., 2008). GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının, tedavi seçeneklerini kısıtlama, hastanede yatış süresini uzatma, hasta maliyetini arttırma, mortalite ve morbiditeye neden olmalarından dolayı erken tespiti önemlidir.

GSBL'yi saptamak için Clinical & Laboratory Standards Institute: CLSI Guidelines (CLSI) ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ın önerdiği yöntemler mevcuttur. GSBL'leri saptama yöntemleri temelde ikiye ayrılmaktadır: tarama ve doğrulama testleri (Giske, 2017). Tarama testleri genel olarak disk difüzyon veya otomatize duyarlılık sistemlerine dayanmaktadır. Tarama yöntemlerinin GSBL üreten organizmaları saptama duyarlılık oranı %100 saptanmıştır (Gherardi ve ark., 2012). Doğrulama testleri, fenotipik ve genotipik yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Fenotipik yöntemler (KDT, çift disk sinerji testi, gradient strip testi, sıvı mikrodilüsyon testi ve biyokimyasal testler), GSBL aktivitesinin klavulanik asit ile inhibisyonu prensibine dayanmaktadır (Towne ve ark., 2010 ve Platteel ve

ark., 2013). Bu testlerin duyarlılık oranları %70-100 arasında değişmektedir (Platteel ve ark., 2013). GSBL genlerinin genotipik olarak tanımlanması, çoğunlukla altın standart olarak da kabul edilen PZR esasına dayanmaktadır (Bradford, 2001). Ayrıca, tüm genom analizi ve DNA mikroarray temelli başka genotipik yöntemlerde kullanılabilir (Ellington ve ark., 2017).

GSBL üretiminden sorumlu genler, dünyada ve ülkemizde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu genlerin tanımlanması ve direnç profillerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Uygun tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltacak etkenler buna bağlıdır.

Bu çalışmamızda, rutin otomatize (VITEK 2 Compact, BioMérieux, Fransa) sistemde CAZ ve CRO MİK'leri için tarama sınır değerinin (>1 mg/L) üzerinde olan 100 *K. pneumoniae* izolatı, KDT ile konfirme edilmiş ve izolatların hepsi GSBL pozitif olarak doğrulanmıştır. Çalışmamızda, PZR ile 100 *K. pneumoniae* izolatlarının direnç genleri belirlenmiştir. Buna göre, bla_{CTX-M} geni tek başına izolatların 22'sinde; bla_{SHV} ise 4'ünde pozitif olarak bulunmuştur. İzolatlarımızın 17'si bla_{CTX-M} ile bla_{SHV} genlerini, 26'sı bla_{CTX-M} ile bla_{TEM} genlerini ve 28'si adeti araştırılan üç geni de birlikte bulundurmaktadır. Sonuç olarak, 100 *K. pneumoniae* izolatımızın 97'si PZR açısından pozitif saptanmıştır. Üç *K. pneumoniae* izolatının, KDT testi ile fenotipik olarak GSBL pozitif olduğu belirlenmiş olsa da araştırılan GSBL genlerinden hiçbirini taşımadığı görülmüştür. Bu izolatlarda araştırılan üç enzimin haricinde nadir rastlanan VEB, GES, IBC, PER, TLA, BES veya SFO beta-laktamazlarından biri bulunuyor olabilir. Bu beta-laktamazlara yönelik PZR veya tüm genom dizi analizi ile bu nadir beta-laktamazlar araştırılmalıdır.

Çalışmamızda izolatlarımızda en yaygın bulduğumuz GSBL geni bla_{CTX-M} . Bu gen tek başına ve diğer GSBL genleriyle birlikte toplamda izolatların %95,9'unda bulunmuştur. CTX-M tipi beta-laktamazları kodlayan genler, bilindiği üzere plazmidler aracılığı ile horizontal olarak bakteriler arasında çok hızla yayılmaktadır. Halbuki TEM ile SHV tipi enzimlere bağlı direnç, bunları kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta ve CTX-M kadar kolay horizontal olarak aktarılmamaktadır. (Livermore ve ark., 2008, Bush ve ark., 2018). Konjugatif plazmidler, CTX-M tipi GSBL'lerin *K. pneumoniae*'de yayılmasında temel faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (D'Andrea ve ark., 2013, Mathers ve ark., 2015). Özellikle CTX-M-1 grubunda yer alan $bla_{CTX-M-15}$ geni uyumsuz F grubu plazmidle taşınmakta olup bu plazmid CTX-M-15 dışında diğer antibiyotik gruplarına direnç genlerini de taşımaktadır (Carattoli, 2009).

GSBL üreten izolatların hızlı, güvenilir ve doğru tanımlanması ile uygun tedavi başarısı, hastanede yatış süresinin uzamaması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin doğru uygulanması ve epidemiyolojik çalışmalara katkı sağlaması nedenleriyle oldukça önemlidir. EUCAST ve CLSI gibi GSBL saptama yöntemlerinin en büyük dezavantajı en az 24 saatlik inkübasyona ihtiyaç duymasıdır. Bundan dolayı, özellikle enzim-substrat etkileşiminde pH değişimine bağlı olarak

gelişen kolorimetrik testler olarak adlandırılan biyokimyasal yöntemler geliştirilmiştir (Nordmann ve ark., 2012).

Nordmann ve arkadaşları 2012 yılında GSBL-NDP testini geliştirmiştir. Doğrudan hasta örneklerine de uygulanabilen bu testin prensibi karbapenem hidrolizi sonucu pH değişimine bağlı olarak solüsyonun renginin kırmızıdan sarıya dönmesidir (Nordmann ve ark., 2012, Dortet ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar sonucunda testin duyarlılık oranı %73 ile %100 arasında saptanmıştır (Vasoo ve ark., 2013, Tijet ve ark., 2013, Yusuf ve ark., 2014).

Renvoise ve ark. 2013 yılında bir başka GSBL saptama testi olan β -Lacta testi geliştirmişlerdir. Bu test, doğrudan klinik örneklerde ve kolonilerde uygulanabilen kolorimetrik bir yöntemdir (Renvoise ve ark., 2013). Test, Avrupa ülkelerinde prospektif çok merkezli çalışma ile değerlendirilmiştir. Özellikle *K. pneumoniae*'de duyarlılık ve özgüllüğü %100 bulunmuştur (Renvoise ve ark., 2013). Bununla birlikte, testin *K. pneumoniae* için negatif prediktif değerinin yüksek olması, 3. kuşak sefalosporin direncini belirlemede efektif bir yöntem olarak kabul görmesini sağlamıştır (Renvoise ve ark., 2013).

Hastanemizde, 2020 yılı itibarıyla *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitiflik oranı %53,1 olarak bulunmuştur (Altınkanat Gelmez ve ark., 2021). Bundan dolayı, çalışmamızın diğer bir adımı da PZR ile en az bir GSBL geni saptanan izolatların, bölümümüzde geliştirilmiş olan kolorimetrik-GSBL testi ile birlikte performansını değerlendirmektir. İzole edilen *K. pneumoniae* suşları, içerisinde 12 mg/L konsantrasyonlarda olan sefotaksim/seftriakson antibiyotigi ve pH indikatörü fenol-kırmızısı solüsyonuna inoküle edilmiştir. Oda sıcaklığında 2 saat boyunca takip edilen tüplerde, GSBL enzimini üreten izolatlar, tüplerde antibiyotikleri parçalayarak pH değişimine neden olmuş ve tüplerdeki renk değişimi kırmızıdan sarıya dönüşmüştür. Kolorimetrik-GSBL saptama testimizi, EUCAST (Giske, 2017) yönergesine göre CAZ-CRO için tarama sınır MİK değerleri >1 mg/L olan izolatların fenotipik doğrulaması için önerilen KDT ile kıyasladığımızda; kolorimetrik-GSBL testi, taze kültürden üretilmiş bakterilerden 2 saat gibi kısa bir süre de GSBL doğrulaması yapmıştır. Bu süre KDT ile yapılan GSBL doğrulamalarında yaklaşık 2 gün sürmektedir. Kolorimetrik-GSBL testinin avantajı, fenotipik olarak GSBL doğrulamasını KDT yöntemine göre yaklaşık 24 saat daha erken tespit etmesidir. Kolorimetrik-GSBL testinin maliyeti, EUCAST önerilerinde yer alan GSBL NDP testi ve β -Lacta testi gibi onaylanmış iki teste göre, daha düşüktür; test başı maliyeti yaklaşık olarak 5 Türk Lirası'dır. Diğer iki testin yurt dışı kaynaklı olması ve maliyetlerinin yaklaşık 12-60 USD arasında olması kolorimetrik-GSBL testinin diğer iki test ile arasındaki en büyük farkıdır. Ek olarak, testin ucuz ve son derece pratik olması iş akışı yoğun olan laboratuvarlarda rutine entegre olmasını da kolaylaştırmaktadır. Tüm bu veriler ışığında kolorimetrik-GSBL saptama testinin kolay, hızlı ve güvenilir olarak mikrobiyoloji laboratuvarına ivme katacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmada en sık rastlanan üç enzim (bla_{CTX-M} , bla_{TEM} , bla_{SHV}) açısından bu testin performansı belirlenmiştir. Bu yüzden PZR'yi altın standart olarak 97 PZR pozitif izolatla

kolorimetrik-GSBL testi değerlendirilmiştir. Doksan yedi adet PZR pozitif olan izolattan 94'ünde renk değişimi gözlenmiştir. Daha önceden tarama sınırı değerini geçemeyen ve hiçbir GSBL geni taşımadığı bilen 20 *K. pneumoniae* izolatu da kontrol grubu olarak test edilmiş ve herhangi bir renk değişimi görülmemiştir. Bununla birlikte, kolorimetrik-GSBL testinin duyarlılık oranı %96,9 ve özgüllük oranı %100 olarak oldukça yüksek bulunmuştur.

Kolorimetrik-GSBL testimizin sınırlamalarından biri doğrudan klinik örneklerden GSBL üretimini saptamamaktadır. GSBL üretimini test edebilmek için gelen klinik örnekler kültürleme işleminden sonra koloniler üzerinden yapılmaktadır. İkinci sınırlaması ise pH değişimine bağlı gerçekleşen renk değişiminin herhangi bir spektrofotometre cihazı ile değil tamamen subjektif olarak yorumlanmasıdır. Son olarak testimizin *bla*_{CTX-M}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} gibi GSBL genlerinin alt gruplarını ayırt edememesi çalışmamızın sınırlamalarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL üretiminde en yaygın CTX-M grubu enzimlerin olduğu tespit edilmiştir. İzolatların yarısından fazlasında antibiyotik direncini oluşturan genlerin ikili ve üçlü kombinasyonlar halinde buldukları gözlemlenmiştir. Kolorimetrik-GSBL saptama testinin duyarlılık ve özgüllük oranının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu testin, daha geniş kapsamlı bir çalışma ile birlikte performansını değerlendirmek gerekmektedir. Sonuç olarak, hastanemizde, bölgemizde, ülkemizde veya dünyamızda *K. pneumoniae* başta olmak üzere GSBL üretimi artmaya devam etmektedir. Bu nedenle akılcı tedaviyi sağlamak, yanlış antibiyotik kullanımını azaltmak için GSBL üreten izolatların rutinde taranması sağlanmalı ve direnç profilleri çıkartılmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Akova M. Dikkat Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Var! ANKEM Dergisi 2004; 18(2): 98-103.
- [2] Altınkanat Gelmez G, Hasdemir U, Söyletir G. Enterobacterales Üyelerinde Nadir Bir Plazmid Aracılı A Sınıfı Beta Laktamaz Olan IBC-1'in Araştırılması. Experimed. 2021;11(2):81-7.
- [3] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clinical Microbiology Reviews. 2001;14(4):933-951.
- [4] Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018;62(10):e01076-18.
- [5] Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009;53(6):2227-2238.
- [6] Giske CG, Martinez LM, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, Nordmann P, Wootton M, Miriagou V, Simonsen GS, Zemlickova H, Cohen-Stuart J, Gniadkowski M. Detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST guidelines, version 2.01. 2017.
- [7] D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, Rossolini GM. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. International Journal of Medical Microbiology. 2013;303(6-7):305-317.
- [8] Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of ESBL-producing Enterobacteriaceae in blood cultures. Emerging Infectious Diseases. 2015;21(3):504-507.
- [9] Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. Journal of Clinical Microbiology. 2012;50(12):3877-3880.
- [10] Drieux L, Brossier F, Sougakoff W, Jarlier V. Phenotypic detection of extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide [published correction appears in Clinical Microbiology and Infection. 2008 May;14 Suppl 5:21-4]. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl 1:90-103.
- [11] Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. Clinical Microbiology and Infection. 2017;23(1):2-22.
- [12] Gherardi G, Angeletti S, Panitti M, et al. Comparative evaluation of the Vitek-2 Compact and Phoenix systems for rapid identification and antibiotic susceptibility testing directly from blood cultures of Gram-negative and Gram-positive isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2012 Jan;72(1):20-31.
- [13] Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. The Korean Journal of Laboratory Medicine. 2008;28(6):401-412.
- [14] Hope R, Potz NA, Warner M, Fagan EJ, Arnold E, Livermore DM. Efficacy of practised screening methods for detection of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007;59(1):110-113.
- [15] Jean SS, Hsueh PR. High burden of antimicrobial resistance in Asia. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011;37(4):291-295.
- [16] Latifpour M, Gholipour A, Damavandi MS. Prevalence of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Klebsiella pneumoniae Isolates in Nosocomial and Community-Acquired Urinary Tract Infections. Jundishapur Journal of Microbiology. 2016;9(3):e31179. Published 2016 Mar 12.
- [17] Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. Frontiers in Microbiology. 2016;7:895. Published 2016 Jun 13.
- [18] Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase [published correction appears in Clin Microbiol Infect. 2008 May;14 Suppl 5:21-4]. Clinical Microbiology and Infection. 2008;14 Suppl 1:3-10.
- [19] Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Clinical Microbiology Reviews. 2015;28(3):565-591.
- [20] Moland ES, Kim SY, Hong SG, & Thomson KS. Newer β -Lactamases: clinical and laboratory implications, Part I. Clinical Microbiology Newsletter. 2008; 30: 71-77.
- [21] Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Reviews. 2017;41(3):252-275.

- [22] Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Rapid detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(9):3016-3022.
- [23] Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(4):657-686.
- [24] Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010;300(6):371-379.
- [25] Platteel TN, Cohen Stuart JW, de Neeling AJ, et al. Multi-centre evaluation of a phenotypic extended spectrum β -lactamase detection guideline in the routine setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(1):70-76.
- [26] Renvoisé A, Decré D, Amarsy-Guerle R, et al. Evaluation of the β Lacta test, a rapid test detecting resistance to third-generation cephalosporins in clinical strains of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(12):4012-4017.
- [27] Roschanski N, Fischer J, Guerra B, Roesler U. Development of a multiplex real-time PCR for the rapid detection of the predominant beta-lactamase genes CTX-M, SHV, TEM and CIT-type AmpCs in Enterobacteriaceae. *PLoS One*. 2014;9(7):e100956.
- [28] Rozwandowicz M, Brouwer MSM, Fischer J, et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):1121-1137.
- [29] Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(9):4578-4580.
- [30] Towne TG, Lewis JS 2nd, Herrera M, Wickes B, Jorgensen JH. Detection of SHV-type extended-spectrum beta-lactamase in *Enterobacter* isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010;48(1):298-299.
- [31] Tsai SS, Huang JC, Chen ST, et al. Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in community-acquired and nosocomial infections in diabetic patients. *Chang Gung Medical Journal*. 2010;33(5):532-539.
- [32] Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, et al. Comparison of a novel, rapid chromogenic biochemical assay, the Carba NP test, with the modified Hodge test for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):3097-3101.
- [33] World Health Organization. Annual Report 2020, Access To Medicines And Health Products Programme. 2021.
- [34] World Health Organization and European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. 2023, Stockholm.
- [35] Yusuf E, Van Der Meeren S, Schallier A, Piérard D. Comparison of the Carba NP test with the Rapid CARB Screen Kit for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33(12):2237-2240.

How to cite this article: Şen Ş, Hasdemir U. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz profilinin genotipik ve fenotipik yöntemlerle araştırılması. *Journal of Health Sciences and Management*, 2024; 4(3):76-82. DOI: 10.29228/JOHESAM.40

Bakteriyel Biyofilm Oluşumunu Kontrol Eden Parametreler ve Moleküler Düzeyde Engelleyici Stratejiler

Parameters Controlling Bacterial Biofilm Formation and Inhibitory Strategies at Molecular Level

Kübra YEŞİLKAYA¹, Gökçe MEREY²

¹ Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar: Gökçe MEREY

E-mail: gokce.merey@marmara.edu.tr

Gönderme Tarihi: 10.05.2024

Kabul Tarihi: 21.05.2024

ÖZ

Bakteriyel biyofilm oluşumu, bakterilerin yüzeylere bağlanarak ve kendilerini ekstraselüler matrikse gömerek oluşturdukları karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Biyofilm tabakaları, sağlık, gıda, endüstri ve çevre alanlarında ciddi problemlere neden olmaktadır. Bu nedenle, biyofilm oluşumunu kontrol etmek için etkin parametrelerin belirlenmesi önemli bir araştırma alanıdır.

Hem çevresel hem bakteriyel özgü faktörler biyofilm oluşumunu kontrol etmektedir. Çevresel faktörler arasında bakterinin yerleştiği yüzeyin özellikleri (pürüz, hidrofobik karakter, yüzey yükü vb.), pH, sıvı akış hızı, besin konsantrasyonu ve oksijen seviyesi sayılabilir. Örneğin, besinlerin yüksek konsantrasyonu, düşük akış hızları ve yüzeyin hidrofobik olması biyofilm oluşumunu teşvik edebilirken, düşük besin konsantrasyonları, yüksek akış hızları ve yüzeyin hidrofilik karakteri biyofilm oluşumunu azaltmaktadır. Bakteriye özgü faktörler ise genetik faktörler, bakterinin hareketliliği (motilite) ve çoğunluk algılama (quorum sensing) özellikleridir; bu özellikler bakterilere özgü bir ikincil haberci olan halkalı dimerik guanozin monofosfat (c-di-GMP) başta olmak üzere çeşitli ikincil haberciler tarafından kontrol edilmektedir.

Bakterilerin davranışlarını ve biyofilm oluşturma kapasitelerini moleküler düzeyde anlamak, biyofilm oluşumunu ve dolayısıyla bakteriyel enfeksiyonları engellemek için gerekli bir stratejidir. Özellikle c-di-GMP ile etkileşebilecek moleküllerin sentezi ve kullanımı üzerine pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışma, biyofilm oluşumunu kontrol eden parametrelerin tamamını kapsamakla birlikte özellikle c-di-GMP'nin kontrol ettiği bakteriyel özellikleri mercek altına alarak c-di-GMP ile etkileşim üzerinden biyofilm oluşumunu engelleme stratejileri üzerinde duracaktır.

Sonuç olarak, bakteriyel biyofilm oluşumunu kontrol etmek için etkin parametrelerin belirlenmesi, çeşitli endüstriyel, tıbbi ve çevresel uygulamalarda önemli bir araştırma alanını oluşturur. Bu parametrelerin anlaşılması, biyofilm oluşumunu kontrol etmek için daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanır ve bu da çeşitli uygulamalarda önemli faydalar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Biyofilm, c-di-GMP, çoğunluk algılama

ABSTRACT

Bacterial biofilm formation is a complex and dynamic process in which bacteria attach to surfaces and embed themselves in the extracellular matrix. Biofilm layers cause serious problems in health and food sector and the environment. Therefore, determining effective parameters to control biofilm formation is an important area of research.

Both environmental and bacteria-specific factors control biofilm formation. Environmental factors include the characteristics of the surface on which the bacteria settle (roughness, hydrophobic character, surface charge, etc.), pH, liquid flow rate, nutrient concentration and oxygen level. For instance, high concentration of nutrients, low flow rates and hydrophobicity of the surface may promote biofilm formation, while low nutrient concentrations, high flow rates and hydrophilic character of the surface reduce biofilm formation. Bacteria-specific factors are genetic factors, motility and quorum sensing properties of the bacteria; these properties are controlled by various secondary messengers, especially cyclic dimeric guanosine monophosphate (c-di-GMP), which is specific to bacteria.

Understanding the behavior of bacteria and their biofilm-forming capacity at the molecular level is a necessary strategy to prevent biofilm formation and thus bacterial infections. There are several studies on the synthesis and use of molecules that interact with c-di-GMP. Although this study covers all the parameters that control biofilm formation, it will focus on strategies to prevent biofilm formation through interaction with c-di-GMP.

Consequently, determining effective parameters to control bacterial biofilm formation constitutes an important area of research in various industrial, medical and environmental applications. Understanding these parameters allows the development of more effective strategies to control biofilm formation, which can provide significant benefits in various application areas.

Keywords: Biofilm, c-di-GMP, quorum sensing

1. GİRİŞ

Biyofilm tabakaları, mikroorganizmaların canlı veya cansız bir yüzeye tutunarak ürettikleri hücre dışı polimerik maddelerdir. Bu tabaka, %97 su, %1-2 ekstraselüler polimerik madde (EPS), %1-2 protein, %1-2 lipid, fosfolipit ve nükleik asit içeriğiyle (Fujishige ve ark., 2006) mikroorganizmalar için kalkan görevi görerek dış etmenlerden, olumsuz çevre koşullarından ve antimikrobiyal uygulamalardan korunmalarını sağlar (Gun ve Ekinci, 2009; Kartal ve ark., 2021).

Özellikle nemli ortamlarda daha sık rastlanan biyofilm tabakası, başta sağlık ve gıda olmak üzere bakterilerin üreyebileceği her alanda büyük risk oluşturur.

Bakteriyel biyofilm oluşumu nedeniyle bakteriler antibiyotiklere ve dezenfektanlara karşı dirençli hale gelirler ve bu nedenle biyofilm oluşturan bakterilerden birçoğunu antibiyotik ile ortadan kaldırmak mümkün olsa da küçük bir kısmının canlılığına devam ettiği görülmüştür. Kronik ve gıda kaynaklı enfeksiyonların önemli bir sebebi olarak bilinen biyofilm tabakasına canlı ve cansız yüzeylerde rastlamak mümkündür. Kistik fibroz, endokardit ve yara enfeksiyonları gibi birçok hastalıkta rol oynamaktadırlar (Yassien ve ark., 2001). Nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %65'inden biyofilm tabakalarının sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Khalil ve ark., 2022). Vücutta bulunan protezler, suni kalp kapakçığı, kalp pili, kontakt lens, böbrek taşı ve akciğer dokusu biyofilm tabakalarına rastlanan yerlerdir. Biyofilm, enfeksiyonların daha zor tedavi edilmesine ve antibiyotiklere karşı direnç göstermesine neden olmaktadır. (Kostakioti ve ark., 2013).

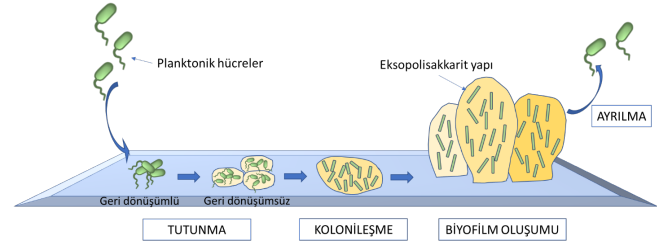
Gıda alanında ise biyofilm oluşturan mikroorganizmalar nedeniyle gıda güvenliği ve kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Gıda zehirlenmeleri, ekipman hasarı, üretim verimliliğinin düşmesi ve bunlara bağlı ekonomik kayıplar biyofilm oluşturan dirençli bakteriler nedeniyle görülmektedir. Biyofilm tabakaları, gıda işleme ekipmanları yüzeylerinde birikir ve bu yüzeylerin temizlenmesini zorlaştırır, çapraz kontaminasyona neden olarak patojenlerin yayılmasına neden olur. Bununla birlikte ısı eşanjörlerinde birikerek ısı transferini engelleyebilir ve maliyeti artırır (Ray ve Bhunia, 2016; Gürlek ve ark., 2022). Özellikle süt ve süt ürünleri üretimi gibi hassas süreçlerde verimliliği düşürdüğü bilinmektedir (Ölmez, 2009).

Bu nedenlerle, biyofilm oluşum mekanizmalarını anlamak, kontrol altına almak ve engellemek için uygun stratejileri geliştirmek büyük önem taşımaktadır.

2. BİYOFİLM OLUŞUM MEKANİZMALARI

Biyofilmler, mikroorganizmaların bir yüzeye bağlanarak bir matris içinde büyümesiyle oluşur. Bu matris, mikroorganizmaların ürettiği ekstraselüler polimerik maddeler (EPS) adı verilen sakkarit türevi yapışkan bir maddenin birikmesiyle oluşur. EPS, biyofilm içindeki mikroorganizmaları bir arada tutar ve yüzeye bağlanmalarına yardımcı olur. Aynı zamanda, biyofilmin yapısını stabil kılar ve mikroorganizmaların çevresel streslere karşı korunmasını sağlar (Kartal ve ark., 2021).

Biyofilm oluşumu, mikroorganizmanın yüzeye önce geri dönüşümlü, ardından geri dönüşümsüz tutunmasıyla başlar. Sonrasında bakteri popülasyonunun arttığı kolonileşme gelir ve EPS yapısının artmasıyla biyofilm oluşumu tamamlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Yüzeyde biyofilm oluşumu (Stanley ve ark., 2004; Sauer ve ark., 2022)

2.1. Tutunma

Mikroorganizmalar, bir yüzeyin yüzey özelliklerine bağlı olarak adsorbe olurlar. Yüzey özellikleri, hidrofobiklik, yüzey pürüzlülüğü, yüzey yükü gibi faktörler tarafından etkilenir. Örneğin, hidrofobik bir yüzeyde yaşayan hidrofobik mikroorganizmalar daha iyi adsorbe olabilir (Kostakioti ve ark., 2013).

İlk tutunma geri dönüşümlü şekilde gerçekleşir ve bu aşama, mikroorganizmaların yüzeye ilk temas ettiği, zayıf fiziksel ve elektrostatik etkileşimlerle geçici olarak bağlandığı aşamadır. Bu aşamada, mikroorganizmalar kolayca yüzeyden ayrılabilir veya yüzeyde hareket edebilir. Geri dönüşümlü tutunma, genellikle mikroorganizmaların yüzeye ilk yaklaştığı ve yüzeyin uygunluğunu değerlendirdiği bir keşif sürecidir (El Othmany ve ark., 2021). Yerleşmek için uygun bulunan yüzeye mikroorganizmaların daha güçlü bir şekilde tutunması için ikinci aşamada daha kalıcı bağlar oluşturulur. Bu aşamada, mikroorganizmalar EPS üretmeye başlar ve bu matris, hücreleri yüzeye daha sıkı bir şekilde bağlar. Geri dönüşümsüz tutunma, biyofilm oluşumunun ilerleyen ve daha kararlı bir evresidir ve mikroorganizmaların yüzey proteinleri aracılığıyla, yüzey özellikleri ve mikroorganizma yapılarına bağlı olarak yüzeye bağlanmasını ve koloni oluşturmasını sağlar (Martinez ve ark., 2020).

2.2. Kolonileşme

Kalıcı olarak bağlanan mikroorganizmalar çoğalmaya başlar ve birkaç katman bakteri hücresi bir araya gelerek mikrokolonileri oluşturur (Davey ve O'Toole, 2000). Ancak mikrokoloni oluşumu için yalnızca bir yüzeye stabil bir etkileşim oluşturabilmek yeterli değildir; mikrokoloni oluşturmak ve bir arada tutmak için en azından genetik materyalin birebir aktarıldığı klonal büyümeye ve stabil hücre-hücre etkileşimlerine ihtiyaç vardır (Reisner ve ark., 2003). Bazı bakteriler için yüzey hareketliliğinin de mikrokoloni oluşumuna etkisi bulunabilir (O'Toole ve Kolter, 1998). Özellikle klonal büyümeyi etkilediği için uygun besin alımı da

kolonizasyonda etkili parametrelerdendir. Bununla birlikte bakterideki yüzey hareketlilik elemanı pilusların üretimi ve stabil hücre-hücre etkileşimlerini sağlayacak olan EPS'nin üretimi de süreci kontrol etmektedir (Stanley ve Lazazzera, 2004).

Bu koloniler, matriks içinde büyümeye ve olgunlaşmaya devam ederken yüzey üzerinde belirgin yapılar haline gelirler. Bu aşamada, farklı mikroorganizma türleri de biyofilme katılabilir ve karmaşık bir topluluk yapısı oluşur (Köremezli ve ark., 2022).

2.3. Biyofilm Oluşumu

Yüzeğe bağlanma ve mikrokoloni oluşum aşamalarından sonra hücre dışı bir polimerik matrisle kaplanmış kule şeklinde homojen hücre tabakaları içeren olgun biyofilm yapıları oluşur ve bu yapıların içinde besin ve atık akışını sağlamak için su kanalları bulunur (Davey ve O'Toole, 2000; Poulsen, 1999; Kumar ve Anand, 1998).

Oluşan biyofilm yapısının özellikleri yalnızca bakterinin kendine ait özelliklerinden değil fiziksel etmenlerden de etkilenir. Olgun biyofilm tabakasının derinliği veya biyofilmin mimarisi gibi faktörler bakterideki düzenleyici mutasyonlardan etkilenmektedir. Bu düzenleyici mutasyonlar ise biyofilm olgunlaşma sürecinde besine erişim ve çekirdek algılama (hücrelerin yüksek bir popülasyon yoğunluğunu algılama) özellikleri tarafından kontrol edilmektedir (Martinez ve ark., 2020).

2.4. Ayrılma

Yeteri kadar büyüyen kolonilerden, bakteriler tek tek veya küme halinde ayrılarak ortama yayılırlar (Poulsen, 1999). Bu ayrılma dört farklı şekilde olabilir: Erozyon, aşınma, dökülme ve predatörler (Stewart, 1993).

Erozyon ve aşınmanın her ikisi de küçük hücre gruplarının biyofilm yüzeyinden uzaklaştırılmasını ifade eder ancak mekanizmaları birbirinden farklıdır. Erozyon, biyofilm yüzeyi ile temas halinde olan hareketli akışkanın yüzeyi sıyırmasıyla olurken aşınma, biyofilm kaplı yüzeyin çarpışmasından kaynaklanır. Dökülme ise, oldukça büyük bir parçanın biyofilm tabakasından kopmasıdır. Dökülme ile ayrılmada biyofilm tabakasının tamamı yüzeyden temizlenmez ancak erozyon ve aşınmada yüzeyin tamamen temizlenmesi söz konusudur (Morgenroth ve Wilderer, 2000; Petrova ve Sauer, 2016). Dördüncü ayrılma şeklinde ise en eski yırtıcı-av ilişkilerinden olan protozoaların bakterileri besin olarak tüketmesi söz konusudur (Hahn ve Hofle 2001; Sherr ve Sherr, 2002). Protozoalar bakteriyel biyokütleyi (Hahn ve Hofle 2000; Garcia-Chaves ve ark., 2015) ve biyofilm yapısının kompozisyonunu (Jurgens ve Matz 2002; Chow ve ark., 2014) kontrol eder. Bakterilerin, protozoalardan korunmak için morfolojik değişimler (Simek ve ark., 2001), virulans faktörlerinin üretimi (Weitere ve ark., 2005; Erken ve ark., 2013) ve hareket kabiliyetinin değişimi gibi davranışsal değişikliklere (Matz ve Jurgens, 2005) gittikleri bilinmektedir.

3. BİYOFİLM OLUŞUMUNU KONTROL EDEN FAKTÖRLER

3.1 Çevresel Faktörler

Biyofilm oluşumunda çevresel faktörler, bakterilerin biyofilm oluşturma kapasitesini ve bu yapıların özelliklerini önemli ölçüde etkileyebilir. Çevresel faktörlerin kontrolüne bağlı olarak biyofilm tabakasının oluşumu ve dolayısıyla bakterilerin üremesi kontrol edilebilir (Korkmaz ve Özdemir, 2023; Erdem ve ark., 2022).

3.1.1 Yüzey özellikleri

Biyofilm oluşumunun ilk aşaması yüzeğe tutunma olup yüzey özellikleri, hem bakterilerin ilk yerleşmesini hem de EPS üretimini, miktarını ve bileşimini etkilemektedir (Garrettve ark., 2008).

Örneğin bakterilerin tutunduğu yüzey, üronik asit gibi polianyonik asit yönünden zenginse EPS de anyonik karakter kazanmakta ve kalsiyum ve magnezyum gibi katyonlarla etkileşim sağlamaktadır (Mauders ve Welch, 2017). Bununla birlikte yüzeyde bulunan proteinler, nükleik asitler, lipitler, azot ve oksijen miktarı da EPS'nin iyonik karakterini değiştirmektedir (Muhammad ve ark., 2020). Buradan hareketle, biyofilm yapısının değişken olduğu sonucuna varılabilir.

3.1.2 Besin maddeleri

Besin maddelerinin varlığı ve konsantrasyonu, biyofilm oluşumu ve mikroorganizmaların büyümesi açısından etkili parametrelerdir. Örneğin, glukoz veya NaCl konsantrasyonlarının belirli bir seviyeye kadar yüksek olması biyofilm oluşumunu arttırıcı etki gösterebilir (Salgar-Chaparro ve ark., 2020). Glukoz miktarının biyofilm oluşumuna etkisini incelemek amacıyla Elhariry (2008)'nin *Bacillus* türleriyle yaptığı çalışmada, başlangıç aşamasında glukoz konsantrasyonunun %1 ve %5 arasında arttırılması ile biyofilm oluşumunun arttığı, %7 üzerinde glukoz konsantrasyonunun ise inhibe edici etki yarattığı gözlenmiştir. İlk aşamada %7 üzerindeki glukozun biyofilm üzerine inhibe edici etkisinin olması, azalan su aktivitesi ile ilişkilendirilebilir (Waldrop ve ark., 2014). Ancak ilerleyen aşamalarda oluşan EPS yapısı polisakkarit ağırlıklı olduğu için artan glukoz miktarı biyofilm oluşumunu destekleyici yönde etki etmektedir (Lim ve ark., 2004).

Bacillus türleriyle yapılan aynı çalışmada, ortamdaki NaCl konsantrasyonunun ise %3'e kadar artması biyofilm oluşumunu arttırırken bu seviyeden sonra inhibe edici etki görülmektedir (Elhariry, 2008). Başlangıç aşamasında görülen bu olumlu etkinin, NaCl yapısındaki Cl⁻ anyonunun yüzeydeki katyonlarla etkileşime geçmesi nedeniyle olduğu öne sürülmektedir (Xu ve ark., 2010; Pan ve ark., 2010; Iliadis ve ark., 2018).

3.1.3 Sıcaklık ve pH

Biyofilm oluşumunda, çok temel çevresel faktörler olan sıcaklık ve pH koşulları da etkili olmaktadır (Bezek ve ark., 2019; Moraes ve ark., 2018). Aynı bakteri türünün alt soyları bile bu parametrelerden farklı şekillerde etkilenebilmektedir (López ve ark., 2010).

Biyofilm oluşumunda ilk aşama yüzeye tutunma olduğu ve bakterinin yüzeyi ile etkileşiminde hücre zarı yapısının da etkili olduğu göz önünde bulundurulursa hücre zarı yapısını etkileyen faktörlerin biyofilm oluşumunda da etkili olduğu söylenebilir (Satpathy ve ark., 2016). Örneğin termofilik bakteriler, yüksek sıcaklıkta yaşamaya uyum sağlarken hücre zarları mezofilik mikroorganizmalara göre daha çok değişmektedir ve bu durum yüzeye tutunma, dolayısıyla biyofilm oluşturma kapasitelerini etkilemektedir (Villanueva ve ark., 2011).

3.1.4 Hidrodinamik koşullar

Hidrodinamik koşullar, sıvı akış hızı, akış düzeni ve kesinti gibi faktörleri içerir ve bu koşulların biyofilm oluşumu üzerinde çeşitli etkileri olabilir. Öncelikle, akış hızı biyofilm oluşumunu etkileyen önemli bir parametredir. Düşük akış hızları, bakterilerin yüzeylere bağlanmasını kolaylaştırabilir ve biyofilm oluşumunu teşvik edebilirken, yüksek akış hızları biyofilm oluşumunu azaltabilir; akış hızının etkisi, biyofilm oluşturan organizmaların türüne, yüzey özelliklerine ve akış koşullarına bağlı olarak değişebilir. Bununla birlikte, düzgün laminar akışlar genellikle biyofilm oluşumunu azaltırken, türbülanslı akışlar biyofilm oluşumunu artırabilir. Akışın ani değişimleri veya kesintileri, biyofilm oluşumunu artırabilir veya azaltabilir. Özellikle mikroakışlar, biyofilm tabakalarının oluşumunu hızlandırabilir (Gomes ve ark., 2021; Hançer Aydemir, 2018)

3.1.5 Diğer mikroorganizmalar

Yüzeyde bulunan mikroorganizmaların biyofilm oluşumundaki etkisi, biyofilm yapısının karmaşıklığı ve çeşitliliği üzerinde belirleyici olabilir. Farklı mikroorganizma türleri, biyofilm içinde farklı nişler oluşturarak ve birbirleriyle etkileşimde bulunarak, biyofilmin genel işlevselliğini ve direncini etkileyebilir. Önceden ortama yerleşmiş olan türlerin hücre dışı DNA'sı, enzimleri ve proteinleri, ortama tutunacak diğer türlerin yerleşimini engelleyebilir. Bu nedenle, biyofilm oluşumunu anlamak ve kontrol altına almak için yüzeydeki mikroorganizmaların rollerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (Kartal ve ark., 2021; Song ve ark., 2015).

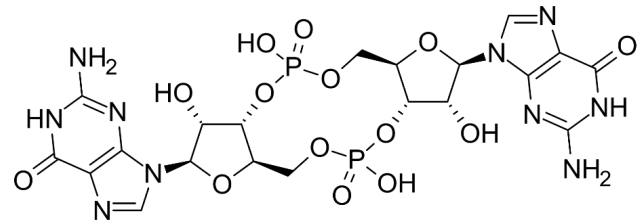
3.2. Bakteriye Özgü Faktörler

Bakteriyel biyofilm oluşumunda bakteriye özgü hareketlilik, çoğunluk algılama (quorum sensing) ve hücre içi sinyal iletim özellikleri, etkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu özellikleri bakteride moleküler seviyede kontrol eden ikincil haberciler bulunmaktadır. Dimerik formda halkalı guanozin 3',5'-monofosfat (c-di-GMP), dimerik formda halkalı

adenosin 3',5'-monofosfat (c-di-AMP), halkalı guanozin 3',5'-monofosfat (cGMP) ve halkalı adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) gibi halkalı nükleotitler ve ayrıca guanozin 3',5'-bispirofosfat (ppGpp) ve guanozin 3'-difosfat, 5'-trifosfat (pppGpp) gibi lineer nükleotitler virülans faktörlerinin üretimi veya biyofilm oluşumunu düzenleyen süreçlerde rol oynayan önemli ikincil haberciler olarak ortaya çıkmıştır (Kalia, 2013).

3.2.1 c-di-GMP

Birbirinden farklı iki yaşam tarzı gösteren hareketli tek hücreler ve hareketsiz çok hücreli topluluklar (biyofilmler) arasındaki geçiş, ikincil haberci c-di-GMP tarafından düzenlenmektedir (Ross ve ark., 1987). (Şekil 2).



Şekil 2. Bakteriye özgü ikincil haberci c-di-GMP'nin yapısı

C-di-GMP, pek çok bakteride bulunan bir sinyal molekülüdür ve bakteriler c-di-GMP ile ilişkili proteinleri kodlayan genler içerir. Sentaz enzimleri olan diguanilat siklazlar (DGC) ve hidrolitik enzimler olan fosfodiesterazlar (PDE) tarafından c-di-GMP'nin hücre içi konsantrasyonu kontrol edilir. Hücre içi konsantrasyonuna bağlı olarak c-di-GMP, bakteriler arasında iletişim veya çoğunluk algılama olarak tanımlanan quorum sensing özellikleri de dahil olmak üzere virülans, motilite, flagella oluşumu gibi temel pek çok bakteriyel faaliyet üzerinde etkilidir ve bakterilerde bu nükleotide bağlı çalışan genler bulunmaktadır (Romling ve ark. 2005, Kulasakara ve ark. 2006, Schirmer ve ark. 2005).

Bakterilerin biyofilm oluşturduğu süreç içerisinde c-di-GMP konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiş olup çeşitli bakteriler üzerinde yapılan pek çok çalışmada c-di-GMP'nin bakterilerdeki farklı hayati fonksiyonları kontrol ettiği anlaşılmıştır (Qi ve ark., 2009; Wan ve ark., 2009; Pratt ve ark., 2007).

Dimerik formdaki c-di-GMP yapısında bulunan guanin bazları, ortama bağlı olarak trans ve cis konumlar arasında geçiş yapabilir ve cis yapı kendi içinde dimerleşerek tetramoleküler ve hatta oktamoleküler yapılar oluşturabilir. Özellikle K⁺ gibi monovalent katyonlar varlığında tetramoleküler yapının daha rahat olduğu görülmüştür. Bu durum, bakteri fonksiyonlarının c-di-GMP'ye bağlı olarak kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Egli ve ark., 1990; Zhang ve ark., 2006).

3.2.2 c-di-AMP

B. subtilis ile yapılan çalışmalarda etkisi anlaşılan c-di-AMP, DNA hasarı sonrası spor oluşumunun geciktiği durumda DNA bütünlüğünü sağlayarak spor oluşumunu gerçekleştiren bir sinyal molekülü olarak rol oynamaktadır (Romling, 2008). *S. aureus* ile yapılan çalışmalarda lipoteikoik asit eksikliğine bağlı hücre duvarı yıkımı sonrasında c-di-AMP konsantrasyonu artmakta ve hücre duvarı tamirinin bu yolla başladığı düşünülmektedir (Corrigan, 2011). Hücre duvarını parçalayarak etki gösteren β -laktam türevi antibiyotiklere karşı c-di-AMP, hücre duvarı tamirini sağlayarak bakterilerin antibiyotik direnci kazanmasına neden olmaktadır (Luo, 2012).

3.2.3 c-AMP ve c-GMP

Ökaryotik hücrelerde de ikincil haberci olarak homeostazi sağlayan c-AMP ve c-GMP, bakterilerde de bazı fonksiyonlara sahiptir. Bunlardan c-AMP, bakterilerde glukoza bağlı anabolik ve katabolik reaksiyonları kontrol etmekte; virulans, biyofilm oluşumu ve özellikle quorum sensing gibi özellikleri düzenlemektedir (Botsforf, 1981; Bai, 2005; Liang, 2008). c-GMP'nin bakterideki görevleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da hem c-AMP hem de c-GMP konsantrasyonlarının bakteride bulunan bazı gen bölgelerinin hasarına bağlı olarak arttığı gözlemlenmektedir (Shibuya, 1977).

3.2.4 ppGpp ve pppGpp

Bakterilerin sıradışı nükleotidleri olan guanozin tetrafosfat (ppGpp) ve guanozin pentafosfat (pppGpp) besin (amino asit, fosfatlar, yağ asitleri, karbon ve demir) açlığına yanıt olarak üretilen sinyal bileşikleridir (Cashel, 1996; Lapouge, 2008). Bu nükleotidler tarafından koordine edilen stres tepkisi, hücrelerin büyüme hızında bir azalmaya yol açar. Benzer bir tepki bitkilerde de görülmektedir (Takahashi, 2004).

E. coli ile yapılan bir çalışmada, yüksüz tRNA moleküllerinin ribozomal A bölgesinde birikmesiyle algılanan amino asit açlığı sonrası, GTP ve ATP'den (p)ppGpp'nin sentezlendiği, açlık sona erdiğinde (p)ppGpp'nin bir hidrolaz enzimi tarafından parçalandığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde, yağ asidi açlığı sırasında, açıl taşıyıcı protein (ACP), (p)ppGpp sentezini allosterik olarak aktive etmek için ilgili enzime bağlanır (Justesen, 1986).

Besin eksikliğine yanıt olarak sentezlenen ve bakterinin besin eksikliğine direnmesine yardımcı olan (p)ppGpp dolaylı olarak bakterinin bulunduğu ortamda daha kolay kolonileşmesini ve biyofilm oluşturmasını sağlar. Bunu destekleyen çalışmalardan biri Bordetella pertusis ile gerçekleştirilmiş ve bu çalışmada (p)ppGpp sentezini kontrol eden proteinlerin sentezinde etkili genlerin silinmesi ile bakterilerin büyümesinde kusurlar, beslenme açısından sınırlı koşullara dayanıksızlık, oksidatif strese karşı duyarlılık ve biyofilm oluşumunda azalma gibi etkiler gözlenmiştir (Sugisaki ve ark. 2013). *Pseudomonas putida* ile yapılan bir başka çalışmada (p)ppGpp'nin EPS üretiminde kullanılan enzimlerin sentezini etkileyerek EPS

üretimini ve dolayısıyla biyofilm oluşumunu arttırdığı ortaya konmuştur (Liu ve ark., 2017).

4. BİYOFİLM OLUŞUMUNUN MOLEKÜLER DÜZEYDE ENGELLENMESİ

Biyofilm oluşturan faktörler moleküler seviyede ele alındığında, bakteriye özgü ikincil habercilerden özellikle c-di-GMP'nin etkili olduğu görülmektedir. Buna bağlı olarak, c-di-GMP üzerinde etkili olabilecek sistemlerin biyofilm oluşumunu da kontrol edeceği söylenebilir. Bu nedenle c-di-GMP'nin etkileştiği moleküllerin ve etkileşim biçimlerinin belirlenmesi önemli bir araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda çoklu aromatik gruplar içeren yapılar, c-di-GMP ile interkalasyon (araya girme) gerçekleştirerek tetramoleküler (G-quadrupleks) yapı oluşturmaktadır ve bu yapının oluşması c-di-GMP'nin ikincil haberci etkinliğine son vermektedir (Le Gresley ve ark., 2011, Read ve ark., 2001, De Cian ve ark., 2007).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde DNA ve RNA'nın da bazı moleküllerle interkalasyon yaptığı ve tetramoleküler yapı oluşturduğu görülmektedir. Guanin bazı içermeleri ve üst üste katlanabilmeleri nedeniyle c-di-GMP ile etkileşen moleküllerin DNA veya RNA ile de etkileşmesi söz konusu olabilir ve bu durum bakteriler üzerindeki seçiciliği olumsuz etkiler. Ancak c-di-GMP'nin oluşturduğu tetramoleküler yapıda üniteler arası mesafe 6.8 Å iken DNA için 3.7 Å olarak ölçülmüştür (Read, 1999; Folini, 2010). Dolayısıyla uygun boyutta sentezlenen bileşiklerin c-di-GMP ile etkileşmesi mümkünken DNA ile etkileşmesi mümkün olmayabilir. Tam tersi duruma bir örnek olarak; antrasen türevi bazı moleküller DNA ile dupleks oluştururken c-di-GMP ile etkileşime girmemektedir. Bununla birlikte, farklı tip interkalatörlerin, oldukça düşük c-di-GMP konsantrasyonunda bile etkili olarak tetramoleküler yapı oluşturarak c-di-GMP'nin agregasyonuna neden olup etkinliğini yok edebildiği görülmektedir (Kelsey ve ark., 2012).

Bakterilerde c-di-GMP ile etkileşebilen interkalatör moleküller tiazol oranj, metilen mavisi, akrinin türevi olan akriflavin ve proflavin ile bazı antrasen türevleri gibi çoklu aromatik halkalar içeren sistemlerdir (Nakayama ve ark., 2011).

Düzlemsel yapıda ve yüksek konjugasyona sahip olmaları nedeniyle akrinin türevleri nükleotidlerdeki bazlarla etkileşime girebilmektedir (Göker, 2010). Bazı akrinin türevlerinin DNA'daki bazlar ile etkileşerek nükleotidler arasına yerleşebildiğini gösteren ilk çalışma 1961 yılında Leonard Lerman tarafından gerçekleştirilmiştir (Lerman, 1961). Nükleotidler arası mesafeye bağlı olarak hangi akrinin türevinin hangi nükleotidle etkileşime gireceği bir çalışma konusudur. Bu tür çalışmalarda seçiciliği sağlayacak olan nükleotidler arası mesafe olduğu için uygun boyutta farklı yapıların denenmesi ile istenen seçici olarak nükleotidle etkileşebilecek, diğerleriyle etkileşmeyecek moleküller sentezlenebilir.

5. SONUÇ

Bakterilerin, kendilerini korumak ve üremelerini kolaylaştırmak için oluşturdukları polisakarit yapıları biyofilm tabakası dezenfeksiyonu zorlaştıran önemli bir faktördür. Bununla birlikte, özellikle patojen bakterilerin oluşturduğu biyofilm tabakaları, hastane enfeksiyonlarının yaygınlaşmasına ve gıda endüstrisinde ürünlerin işlenmesinde problem oluşmasına sebep olmaktadır.

Biyofilm oluşturan mekanizmaları detaylıca incelemek ve anlamak, biyofilm oluşumunun engellenmesinde en önemli yaklaşımlardan biridir. Çevresel faktörlerin ve bakteriye özgü özelliklerin farklı mekanizmalar üzerinden biyofilm oluşumuna etkisi bulunmaktadır. Özellikle bakteriye özgü fonksiyonların kontrolü, ikincil haberci nükleotidler üzerinden gerçekleşmektedir. Dolayısıyla bu nükleotidlerin özelliklerinin ve potansiyel etkileşimlerinin belirlenmesi, bakterinin hayati fonksiyonlarını kontrol etmeyi ve seçici olarak etkin şekilde bakteri dezenfeksiyonunu mümkün hale getirir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi BAPKO tarafından TYL-2023-11089 sayılı proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Bai G, McCue LA, McDonough KA. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Rv3676 (CRP_{Mt}), a cyclic AMP receptor protein-like DNA binding protein. *Journal of Bacteriology*. 2005;187:7795-7804.
- [2] Bezek K, Nipič D, Torkar KG, Oder M, Dražić G, Abram A, Žibert J, Raspor P, Bohinc K. Biofouling of stainless steel surfaces by four common pathogens: the effects of glucose concentration, temperature and surface roughness. *The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*. 2019;35(3):1-11.
- [3] Botsford JL. Cyclic nucleotides in prokaryotes. *Microbiological Reviews*. 1981;45:620-642.
- [4] Cashel M, Gentry D, Hernandez V, Vinella D. The Stringent Response, in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and Molecular Biology, ASM Press, 2nd edition, 1996.
- [5] Chow CET, Kim DY, Sachdeva R, Caron DA, Fuhrman JA. Top-down controls on bacterial community structure: microbial network analysis of bacteria, T4-like viruses and protists. *The ISME Journal*. 2014;8:816-829.
- [6] Corrigan RM, Abbott JC, Burhenne H, Kaefer V, Grundling A. c-di-AMP is a new second messenger in *Staphylococcus aureus* with a role in controlling cell size and envelope stress. *PLoS Pathogens*. 2011;7:e1002217.
- [7] Davey ME, Caiazza NC, O'Toole GA. Rhamnolipid surfactant production affects biofilm architecture in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Bacteriology*. 2003;185:1027-1036.
- [8] De Cian A, Cristofar G, Reichenbach P, Lemos E, Monchaud D, Teulade-Fichou M, Shin-Ya K, Lacroix L, Lingner J, Mergny JL. Reevaluation of telomerase inhibition by quadruplex ligands and their mechanisms of action. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104:17347-17352.
- [9] Egli M, Gessner RV, Williams LD, Quigley GJ, van der Marel GA, van Boom JH, Rich A, Frederick CA. Atomic-resolution structure of the cellulose synthase regulator cyclic diguanylic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87:3235-3239.
- [10] El Othmany R, Zahir H, Ellouali M, Latrache H. Current understanding on adhesion and biofilm development in actinobacteria. *International Journal of Microbiology*. 2021;2021:1-11.
- [11] Elhariry HM. Biofilm formation by endospore-forming bacilli on plastic surface under some food-related and environmental stress conditions. *Global Journal of Biotechnology and Biochemistry*, 2008;3(2):69-78.
- [12] Erken M, Lutz C, McDougald D. The rise of pathogens: predation as a factor driving the evolution of human pathogens in the environment. *Microbial Ecology*. 2013;65:860-868.
- [13] Folini M, Pivetta C, Zagotto G, De Marco C, Palumbo M et al. Remarkable interference with telomeric function by a G-quadruplex selective bisantrene regioisomer. *Biochemical Pharmacology*. 2010;79:1781-1790.
- [14] Fujishige NA, Kapadia NN, Hirsch AM. 2006. A feeling for the microorganism: structure on a small scale. *Biofilms on plant roots*. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2006;150(1):79-88.
- [15] Garcia-Chaves MC, Cottrell MT, Kirchman DL, Derry AM, Bogard MJ, del Giorgio PA. Major contribution of both zooplankton and protists to the top-down regulation of freshwater aerobic anoxygenic phototrophic bacteria. *Aquatic Microbial Ecology*. 2015;76:71-83.
- [16] Gomes LC, Mergulhão FJM. A selection of platforms to evaluate surface adhesion and biofilm formation in controlled hydrodynamic conditions. *Microorganisms*. 2021;9(9):1993.
- [17] Göker F. 3,6-Diamino akridin türevlerinin serum albüminlerle etkileşiminin floresans sönüm yöntemi ile incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006, Ankara.
- [18] Gün İ, Ekinci FY. Biyofilmler: Yüzeyledeki mikrobiyal yaşam. *The Journal of Food*. 2009;34(3):165-173.
- [19] Gürlük N, Koluman A, Kahraman T. Gıda işletmelerinde biyofilm sorunu ve gümüş nanopartikül uygulamaları. *Aydın Gastronomy*. 2022;6(1):51-63.
- [20] Hahn MW, Hofle MG. Role of microcolony formation in the protistan grazing defense of the aquatic bacterium *Pseudomonas* sp. MWH1. *Microbial Ecology*. 2000;39:175-185.
- [21] Hahn MW, Hofle MG. Grazing of protozoa and its effect on populations of aquatic bacteria. *FEMS Microbial Ecology*. 2001;35:113-121.
- [22] Hançer Aydemir D. Bakteriyal biyofilmlerin biyolojik önemi ve etkili kontrol stratejileri. *Turkish Journal of Life Sciences*. 2018;3(1):218-230.
- [23] Iliadis I, Daskalopoulou A, Simões M, Giaouris E. Integrated combined effects of temperature, pH and sodium chloride concentration on biofilm formation by *Salmonella enterica* ser. Enteritidis and *Typhimurium* under low nutrient food-related conditions. *Food Research International*. 2018;107:10-18.
- [24] Jurgens K, Matz C. Predation as a shaping force for the phenotypic and genotypic composition of planktonic bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002;81:413-34.
- [25] Justesen J, Lund T, Pedersen FS, Kjeldgaard NO. The physiology of stringent factor (ATP: GTP 3'-diphosphotransferase) in *Escherichia coli*. *Biochimie*. 1986;68:715-722.
- [26] Kalia D, Meray G, Nakayama S, Zeng Y, Zhou J, Luo Y, Guo M, Roembke BT, Sintim HO. Nucleotide c-di-GMP, c-di - AMP,

- cGMP, cAMP, (p)ppGpp Signaling in Bacteria and Implications in Pathogenesis”, *Chemical Society Reviews*. 2013;42(1):305-341.
- [27] Kartal MO, Baran Ekinci M, Poyraz B. Biyofilm yapısı ve önlenmesi. *Akademik Gıda*. 2021;19(3):353-363.
- [28] Kelsey I, Nakayama S, Sintim HO. Diamidinium and iminium aromatics as new aggregators of the bacterial signaling molecule, c-di-GMP. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2012;22: 881-885.
- [29] Khalil MA, Alorabi JA, Al-Otaibi LM, Ali SS, Elsilik SE. Antibiotic resistance and biofilm formation in *enterococcus spp.* isolated from urinary tract infections. *Pathogens*. 2022;12(1):34.
- [30] Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Hultgren SJ. Bacterial biofilms: development, dispersal, and therapeutic strategies in the dawn of the postantibiotic era. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(4):a010306.
- [31] Köremezli A, Karıptaş E, Erdem B. Bakteriyel mikroorganizmalarda bir savunma sistemi: “Biyofilm”, *Black Sea Journal of Health Science*, 2022;5(1):153-161.
- [32] Kulasakara H, Lee V, Brenic A, Liberati N, Urbach J, Miyata S, Lee DG, Neeley AN, Hyodo M, Hayakawa Y, Ausubel FM, Lory S. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* diguanylate cyclases and phosphodiesterases reveals a role for bis-(3'-5') – cyclic-GMP in virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103:2839-2844.
- [33] Kumar CG, Anand SK. Significance of microbial biofilms in food industry: a review. *International Journal of Food Microbiology*. 1998;42:9-27.
- [34] Lapouge K, Schubert M, Allain FH, Haas D. Gac/Rsm signal transduction pathway of γ -proteobacteria: from RNA recognition to regulation of social behaviour. *Molecular Microbiology*. 2008;67:241–253.
- [35] Le Gresley A, Abdullah A, Desai P, Ghosh U, Gollapalli U, Kiran M, Lafon S. Scope of the heck reaction in the synthesis of a new family of anthracene diacrylamide G-Quadruplex ligands. *Synthetic Communications*. 2011;41:2483-2492.
- [36] Lerman LS. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines. *Journal of Molecular Biology*. 1961;3:18-30.
- [37] Liang W, Sultan SZ, Silva AJ, Benitez JA. Cyclic AMP post-transcriptionally regulates the biosynthesis of a major bacterial autoinducer to modulate the cell density required to activate quorum sensing. *FEBS Letters*. 2008;582:3744-3750.
- [38] Lim Y, Jan M, Luong TT, Lee CY. Control of glucose – and NaCl-induced biofilm formation by rbf in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. 2004;186:722-729.
- [39] Liu H, Xiao Y, Nie H, Huang Q, Chen W. Influence of (p) ppGpp on biofilm regulation in *Pseudomonas putida* KT2440. *Microbiological Research*. 2017;204:1-8.
- [40] López D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2010;2(7):a000398.
- [41] Luo Y, Helmann JD. Analysis of the role of *Bacillus subtilis* σ^M in β -lactam resistance reveals an essential role for c-di-AMP in peptidoglycan homeostasis. *Molecular Microbiology*. 2012;83:623-639.
- [42] Martinez S, Garcia JG, Williams R, Elmassry M, West A et al. *Lactobacilli spp.*: real-time evaluation of biofilm growth. *BMC Microbiology*. 2020;20(64):1-9.
- [43] Matz C, Jurgens K. High motility reduces grazing mortality of planktonic bacteria. *Applied Environmental Microbiology*. 2005;71:921-929.
- [44] Moraes JO, Cruz EA, Souza EGF, Oliveira TCM, Alvarenga VO, Peña WEL, Sant’Ana AS, Magnani M. Predicting adhesion and biofilm formation boundaries on stainless steel surfaces by five *Salmonella enterica* strains belonging to different serovars as a function of pH, temperature and NaCl concentration. *International Journal of Food Microbiology*. 2018;281:90–100.
- [45] Morgenroth E, Wilderer PA. Influence of detachment mechanisms on competition in biofilms. *Water Research*. 2000;34:417-426.
- [46] Nakayama S, Kelsey I, Wang JX, Sintim HO. c-di-GMP can form remarkably stable G-quadruplexes at physiological conditions in the presence of some planar intercalators. *Chemical Communications*. 2011;47:4766-4768.
- [47] O’Toole G, Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Molecular Microbiology*. 1998;30: 295-304.
- [48] Ölmez Z. Süt sanayisinde biyofilm oluşturan mikroorganizmalar ve biyofilm oluşumunun önlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2009, Isparta.
- [49] Özdemir Fİ, Korkmaz T. Çevresel koşulların termofilik *geobacillus kaustophilus*’da biyofilm oluşumu üzerinde etkisi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2023;13(3):1562-1572.
- [50] Pan Y, Breidt F, Gorski L. (2010). Synergistic effects of sodium chloride, glucose, and temperature on biofilm formation by *Listeria monocytogenes* Serotype 1/2a and 4b strains. *Applied Environmental Microbiology*. 2010;76:1433–1441.
- [51] Petrova OE, Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion, *Current Opinion in Microbiology*. 2016;30:67–78.
- [52] Poulsen LV. Microbial biofilm in food processing. *LWT-Food Science and Technology*. 1999;32(6):321-326.
- [53] Pratt JT, Tamayo R, Tischler AD, Camilli A. PilZ domain proteins bind cyclic diguanylate and regulate diverse processes in *Vibrio cholerae*. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007;282: 12860-12870.
- [54] Qi Y, Rao F, Luo Z, Liang ZX. A flavin cofactor-binding PAS domain regulates c-di-GMP synthesis in Ax DGC2 from *Acetobacter xylinum*. *Biochemistry*. 2009;48:10275-10285.
- [55] Ray B, Bhunia A. Temel Gıda Mikrobiyolojisi. 5.baskı, 2016, Ankara, ss73-78.
- [56] Read MA, Harrison R, Romagnoli B, Tanious FA, Gowan SM, Reszka A, Wilson WD, Kelland L, Neidle S. Structure-based design of selective and potent G quadruplex-mediated telomerase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98:4844-4849.
- [57] Read MA, Wood AA, Harrison JR, Gowan SM, Kelland LR. Molecular modeling studies on G-quadruplex complexes of telomerase inhibitors: structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1999;42:4538-4546.
- [58] Reisner A, Haagenen JA, Schembri MA, Zechner EL, Molin S. Development and maturation of *Escherichia coli* K-12 biofilms. *Molecular Microbiology*. 2003;48:933-946.
- [59] Romling U, Gomelsky M, Galperin MY. C-di-GMP: the dawning of a novel bacterial signalling system, *Molecular Microbiology*. 2005;57:629-639.
- [60] Romling U. Great times for small molecules: c-di-AMP, a second messenger candidate in bacteria and archaea. *Science Signaling*, 2008;1(33):pe39.

- [61] Ross P, Weinhouse H, Aloni Y, Michaeli D, Weinberger-Ohana P, Mayer R, Braun S, Vroom E, Marel GA, Boom JH, Benziman M. High intracellular concentrations of c-di-GMP result in the expression of adhesive matrix components and biofilm formation. *Nature*. 1987;325:279-281.
- [62] Salgar-Chaparro SJ, Lepkova K, Pojtanabuntoeng T, Darwin A, Machuca LL. Nutrient level determines biofilm characteristics and the subsequent impact on microbial corrosion and biocide effectiveness. *Applied and Environmental Microbiology*. 2020;86(7): e02885-19.
- [63] Satpathy S, Sen SK, Pattanaik S, Raut S. Review on bacterial biofilm: An universal cause of contamination. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2016;7:56-66.
- [64] Sauer K, Stoodley P, Goeres DM, Hall-Stoodley L, Burmølle M, Stewart PS, Bjarnsholt T. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20:608-620.
- [65] Sherr EB, Sherr BF. Significance of predation by protists in aquatic microbial food webs. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2002;81:293-308.
- [66] Schmidt A, Liu M. Chapter Four: Recent Advances in The Chemistry of Acridines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, London, USA, 2015, 287-353.
- [67] Schirmer T, Jenal U. Structural and mechanistic determinants of c-di-GMP signalling. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:724-735.
- [68] Shibuya M, Takebe Y, Kaziro Y. A possible involvement of cya gene in the synthesis of cyclic guanosine 3': 5'-monophosphate in *E. coli*. *Cell*. 1977;12:521-528.
- [69] Simek K, Pernthaler J, Weinbauer MG, Hornak K, Dolan JR et al. Changes in bacterial community composition and dynamics and viral mortality rates associated with enhanced flagellate grazing in a mesoeutrophic reservoir. *Applied Environmental Microbiology*. 2001;67:2723-2733.
- [70] Song F, Koo H, Ren D. Effects of material properties on bacterial adhesion and biofilm formation. *Journal of Dental Research*. 2015;94(8):1027-1034.
- [71] Stanley NR, Lazazzera BA. Environmental signals and regulatory pathways that influence biofilm formation, *Molecular Microbiology*. 2004;52(4):917-924.
- [72] Stewart PS. A Model of biofilm detachment. *Biotechnology and Bioengineering*. 1993;41(1):111-117.
- [73] Sugisaki K, Hanawa T, Yonezawa H, Osaki T, Fukutomi T et al. The role of (p)ppGpp in biofilm formation and expression of filamentous structures in *Bordetella pertusis*. *Microbiology*. 2013;159:1379-1389.
- [74] Takahashi K, Kasai K, Ochi K. Identification of the bacterial alarmone guanosine 5'-diphosphate 3'-diphosphate (ppGpp) in plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101:4320-4324.
- [75] Ulus R. Karbonik anhidraz inhibitörü olarak yeni akridin sülfanamit türevlerinin sentezi ve karakterizasyonları. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012, Kütahya.
- [76] Villanueva VD, Font J, Schwartz T, Romani AM. Biofilm formation at warming temperature: acceleration of microbial colonization and microbial interactive effects, *Biofouling*. 2011;27(1):59-71.
- [77] Waldrop R, McLare A, Calar F, McLemor R. Biofilm growth has a threshold response to glucose in vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2014;472(11):3305-3310.
- [78] Wan X, Tuckerman JR, Saito JA, Freitas TA, Newhouse JS et al. Globins synthesize the second messenger bis-(3'-5')-cyclic diguanosine monophosphate in bacteria. *Journal of the American Chemical Society*. 2009;388: 262-270.
- [79] Weitere M, Bergfeld T, Rice SA, Matz C, Kjelleberg S. Grazing resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms depends on type of protective mechanism, developmental stage and protozoan feeding mode. *Environmental Microbiology*. 2005;7:1593-1601.
- [80] Xu H, Zou Y, Lee HY, Ahn J. Effect of NaCl on the biofilm formation by foodborne pathogens. *Journal of Food Sciences*. 2010;75:M580-M585.
- [81] Yassien M, Khardori N. Interaction between biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis* and quinolones. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2001;40(3):79-89.
- [82] Zhang Z, Kim S, Gaffney BL, Jones RA. Polymorphism of the signaling molecule c-di-GMP. *Journal of the American Chemical Society*. 2006;128:7015-7024.

How to cite this article: Yeşilkaya K, Meray G. Bakteriye biyofilm oluşumunu kontrol eden parametreler ve moleküler düzeyde engelleyici stratejiler. *Journal of Health Sciences and Management*, 2024; 4(3):83-90. DOI: 10.29228/JOHESAM.41