



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI
CERRAHİ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ**

**FARELERDE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İLE
OLUŞTURULAN YÜZEYEL İNSİZYONEL CERRAHİ ALAN
ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE *BDELLOVİBRİO*
BACTERİOVORUS İÇERİKLİ PANSUMAN UYGULAMASININ
ETKİSİ**

**Hazırlayan
Gülseren MARAŞ**

**Danışman
Doç. Dr. Özlem CEYHAN
Doç. Dr. Pınar SAĞIROĞLU**

Doktora Tezi

**Aralık 2023
KAYSERİ**

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI
CERRAHİ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ

FARELERDE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İLE
OLUŞTURULAN YÜZEYEL İNSİZYONEL CERRAHİ ALAN
ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE *BDELLOVİBRİO*
BACTERIOVORUS İÇERİKLİ PANSUMAN UYGULAMASININ
ETKİSİ

Doktora Tezi

Hazırlayan
Gülseren MARAŞ

Danışman
Doç. Dr. Özlem CEYHAN
Doç. Dr. Pınar SAĞIROĞLU

Bu Tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 12781 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Aralık 2023
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Gülseren MARAŞ

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Farelerde *Staphylococcus aureus* ile Oluşturulan Yüzeyel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* İçerikli Pansuman Uygulamasının Etkisi” adlı Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Gülseren MARAŞ

Danışman

Doç. Dr. Özlem CEYHAN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Handan ZİNCİR

KABUL VE ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Özlem CEYHAN danışmanlığında **Gülseren MARAŞ** tarafından hazırlanan “**Farelerde *Staphylococcus aureus* ile Oluşturulan Yüzeyel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* İçerikli Pansuman Uygulamasının Etkisi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

JÜRİ

İmza

Danışman: Doç. Dr. Özlem CEYHAN

Üye: Doç. Dr. Yeliz SÜRME

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Zeynep TÜRE

Üye: Doç. Dr. Gökçen AYDIN AKBÜĞA

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Kezban KORAŞ SÖZEN

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem Ceyhan'a, tez sürecim boyunca her türlü imkânı sağlayan ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Doç Dr. Pınar Sağıroğlu'na, eğitimim ve tezimi hazırladığım süre içerisinde bilgisi ile bana yol gösterip destek olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yeliz Yıldırım'a,

Tez izleme komitesinde görev alarak tezimin hazırlık aşamasından sonuna kadar destek ve önerilerini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Türe Yüce ve Doç. Dr. Yeliz Sürme'e

Doktora sürecimde her daim yardımlarıyla destek olan kıymetli arkadaşlarım Doç. Dr. Yeliz Sürme ve Dr. Öğretim Üyesi Nuray Caner'e

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan ve desteklerini her an hissettiğim, canım annem ve babam Leyla Maraş ve İbrahim Maraş'a, kardeşim İsa Maraş'a

Çalışmamın bütün sürecinde sabrı ve hoşgörüsü ile yanımda olan Dr. Öğretim Üyesi M. Çağlar Baydoğan'a,

Projenin gerçekleştirilmesinde maddi olarak destek sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimine, projenin yürütülmesinde yardım ve desteği olan Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına ve Dr. Mustafa ERMİŞ'e, Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve çalışanlarına...

En içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Gülseren MARAŞ
Kayseri, 2023

**FARELERDE STAPHYLOCOCCUS AUREUS İLE OLUŞTURULAN
YÜZEYEL İNSİZYONEL CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE
BDELLOVİBRİO BACTERİOVORUS İÇERİKLİ PANSUMAN
UYGULAMASININ ETKİSİ**

Gülseren MARAŞ

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
Doktora Tezi, Aralık 2023
Danışman: Doç. Dr. Özlem CEYHAN**

ÖZET

Bdellovibrio bacteriovorus, avcı olma özelliğiyle ön plana çıkan ve son zamanlarda sıklıkla antibiyotiklere direnç gösteren patojenlere karşı kullanım alanı bulunan bir ajandır. Bu araştırma, farelerde *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının etkisini belirlemek amacıyla deneysel çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmada 70 adet dişi fare kullanılmıştır. Fareler negatif kontrol, pozitif kontrol, *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*, *Staphylococcus aureus* +Vankomisin ve *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vankomisin grupları olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Gruplara ait enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, suture açılması, ateş) 24., 48., ve 72. saat izlenerek kaydedilmiştir. *B. Bacteriovorus* grubunda 24. saatte tüm farelerde ödem ve kızarıklık, 48. saatte %30'unda ödem ve kızarıklık görülmüş olup, 72. saatte ise enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. Negatif kontrol grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus* grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise görülmemiştir. *Staphylococcus aureus* +Vankomisin grubunda 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde, ateş %50'sinde, 72. saatte ödem ve kızarıklık %70'inde ateş ise %10'unda görülmüştür. *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vankomisin grubunda ise 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte %20'sinde kızarıklık ve 72. saatte ise hiçbir enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. Gruplara ait sepsis gelişme durumları incelendiğinde 72. saatte pozitif kontrol grubunun %70'inde, *Staphylococcus aureus*+Vankomisin grubunun %40'ında, *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus* grubunun %30'unda ve *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vankomisin grubunun ise %20'sinde sepsis gelişmiştir. Gruplar arasında gram başına düşen koloni miktarları karşılaştırılmış ve en etkili tedavinin *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vankomisin grubunda olduğu görülmüştür. Bu avcı bakterinin sistemik veya derin doku enfeksiyonlarında da kullanımına yönelik farklı dozlarda, farklı enfeksiyon ajanları üzerine potansiyel etkilerinin değerlendirildiği, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç; *Bdellovibrio bacteriovorus*; Cerrahi alan enfeksiyonu; *Staphylococcus aureus*.

**THE EFFECT OF *BDELLOVIBRIO BACTERIOVORUS* CONTAINING
DRESSING ON SUPERFICIAL INCISIONAL SURGICAL SITE
INFECTIONS EXPERIMENTALLY INDUCED BY *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS* IN MICE**

Gülseren MARAŞ

Erciyes University, Graduate School of Healthy Sciences

Department of Surgical Nursing

Doctoral Thesis, December 2023

Supervisor: Doç. Dr. Özlem CEYHAN

ABSTRACT

Bdellovibrio bacteriovorus is a agent that stands out with its predatory properties and has recently been used against pathogens that are frequently resistant to antibiotics. This research was conducted as an experimental study to determine the effect of dressing application containing *Bdellovibrio bacteriovorus* on superficial incisional surgical site infections caused by *Staphylococcus aureus* in mice. 70 female mice were used in the study. Mice were divided into 6 groups: negative control, positive control, *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Staphylococcus aureus* + *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Staphylococcus aureus* + Vancomycin and *Staphylococcus aureus* + *Bdellovibrio bacteriovorus* + Vancomycin groups. Infection symptoms (edema, redness, purulent discharge, suture opening, fever) belonging to the groups were monitored and recorded at the 24th, 48th, and 72nd hours. In the *B. Bacteriovorus* group, edema and redness were observed in all mice at the 24th hour, edema and redness were observed in 30% at the 48th hour, and no signs of infection were observed at the 72nd hour. In the negative control group, edema and redness were observed in all mice at the 24th hour, and no signs of infection were observed at the 48th and 72nd hour. In the *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus* group, edema and redness were observed in all mice at the 24th hour, but were not observed at the 48th and 72nd hours. In the *Staphylococcus aureus* + Vancomycin group, edema, redness and fever were observed in all mice at the 24th hour, edema and redness were observed in all mice at the 48th hour, fever in 50% of the mice, edema and redness were observed in 70% and fever in 10% at the 72nd hour. In the *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vancomycin group, edema, redness and fever were observed in all mice at the 24th hour, redness was observed in 20% of the mice at the 48th hour, and no signs of infection were observed at the 72nd hour. At the 72nd hour, sepsis developed in 70% of the positive control group, 40% of the *Staphylococcus aureus*+Vancomycin group, 30% of the *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus* group, and 20% of the *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vancomycin group. Colony amounts per gram were compared between the groups and it was seen that the most effective treatment was in the *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vancomycin group. It is thought that more comprehensive studies are needed to evaluate the potential effects of this predatory bacterium on different infectious agents at different doses for use in systemic or deep tissue infections.

Keywords: Antimicrobial resistance; *Bdellovibrio bacteriovorus*; Surgical site infection; *Staphylococcus aureus*.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonları.....	6
2.1.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Tanılama ve Sınıflama.....	6
2.1.2. Cerrahi Alan Enfeksiyonları İnsidans	10
2.1.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri.....	11
2.1.4. <i>Staphylococcus aureus</i> ve Cerrahi Alan Enfeksiyonları	12
2.2. Antibiyotikler ve Antibiyotik Direnci	14
2.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Yeni Yaklaşımlar.....	16
2.3.1. Pansuman ve yara örtüleri	16
2.4. <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i>	18
2.5. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Hemşirelik Bakımı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Şekli.....	23
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	23
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	23
3.4. Verilerin Toplanması.....	25
3.4.1. Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> suşunun kültüre edilmesi, uygulanması ve enfeksiyon oluşturulması	25
3.4.2. Antibiyotik Tedavisi.....	26

3.4.3. <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> suşunun kültüre edilmesi ve uygulanması.....	26
3.4.4. Ön çalışma	28
3.4.5. İn vivo çalışma	30
3.4.6. Mikrobiyolojik İnceleme	39
3.5. Araştırmanın Etik Boyutu	40
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	40
3.7. Çalışma Takvimi	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Enfeksiyon Belirti Bulguları	42
4.2.Sepsis Bulguları.....	46
4.3. Bakteri Yükleri.....	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BB	: <i>Bdellovibrio Bacteriovorus</i>
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC	: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CFU/MI	: Koloni Oluşturan Birimler/mililitre (Coloni-Forming Units/ milliliter)
DEKAM	: Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
ERÜ	: Erciyes Üniversitesi
ESBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
Mg/kg	: Miligram/ Kilogram
MRKNS	: Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i> (Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MSSA	: Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus Aureus</i> (Methicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>)
NHSN	: Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (National Healthcare Safety Network)
NK	: Negatif Kontrol
PK	: Pozitif Kontrol
rRNA	: Ribozomal Ribonükleik asid
SAB	: <i>Staphylococcus Aureus</i> Bakteriyemisi
SHİE	: Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar
USHİESA	: Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
V	: Vankomisin (Antibiyotik)
β	: Beta

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kontaminasyon durumuna göre cerrahi yara sınıflaması kriterleri.....	7
Tablo 2.2. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranları	14
Tablo 3.1. Çalışma grupları	25
Tablo 3.2 Tedavi prosedürleri akış diyagramı.....	30
Tablo 3.3 Enfeksiyon belirti bulguları takip çizelgesi.....	34
Tablo 4.1. Gruplara ait enfeksiyon belirti bulgularının dağılımı.....	43
Tablo 4.2. Gruplara ait sepsis bulguları.....	46
Tablo 4.3. Cerrahi alan dokusundaki bakteri yüklerinin gruplar arasında karşılaştırılması	47
Tablo 4.4. Koloni sayısı ile tedavi grupları arasındaki ilişki.....	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Balb-c fareler	24
Şekil 3.2.	<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> suşunun kültüre edilmesi	27
Şekil 3.3.	İnsizyonu tamamlanmış yara yeri	28
Şekil 3.4.	<i>Staphylococcus aureus</i> gram boyama	29
Şekil 3.5.	Cerrahi yara yeri	32
Şekil 3.6.	İnsizyon bölgesi wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>Bdellovibrio bacteriovorus</i> içerikli pansuman.....	39
Şekil 4.2.	Tedavi gruplarına ait cerrahi alan doku görüntüleri	45
Şekil 4.3.	Gruplara ait sepsis bulguları	46
Şekil 4.4.	Cerrahi alan dokusundaki bakteri yüklerinin gruplar arasında karşılaştırılması	48
Şekil 4.5	Tedavi gruplarına ait (10^{-8}) kanlı agar görüntüleri	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention/ CDC) ve Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (National Health Safety Network/NHSN) tarafından güncellenen tanıma göre Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE), cerrahi bir girişimi takiben veya cerrahi girişime bağlı olarak gelişen ve ameliyatı izleyen 30 veya 90 gün içinde meydana gelen enfeksiyondur. CAE yüzeysel, derin insizyonel ve organ/boşluk CAE olarak tanımlama kriterleri ile belirlenmektedir. Yüzeysel insizyonel CAE cerrahi girişimden sonraki 30 gün içinde gelişen ve sadece insizyon bölgesindeki deri ve subkutan dokuları kapsayan enfeksiyondur (CDC, 2017). CAE asepsi ve antisepsi uygulamaları, sterilizasyon yöntemleri, cerrahi teknikler ve uygun antibiyotik profilaksisine rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu durum, ameliyat sonrası hastaların daha fazla antibiyotik kullanmasına, antibiyotik direnci gelişmesine, tedavi maliyetinin ve hastanede kalma süresinin artmasına neden olmaktadır (Tanner ve ark., 2015).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde antibiyotiğe dirençli bakteriler yılda en az 2 milyon enfeksiyona, 23.000 ölüme ve yılda 55-70 milyar dolarlık ek ekonomik maliyete neden olmaktadır (Li ve Webster, 2018). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHIESA) 2017 verilerine göre ülkemizde genel CAE hızı %0,72'dir. USHIESA'ya 2017 yılında bildirilen 617.745 Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların (SHİE) 8.194'ü CAE ile ilişkilidir (USHIESA Sağlık Bakanlığı, 2018). Ülkemizde 2017 yılında takip edilen 60 ameliyat türünden 25'inde CAE hızının>1.0 olması CAE'nin ülkemiz için önemini koruduğunu kanıtlamaktadır. Morbidite ve mortalitedeki artışın yanı sıra hastanede yatışın uzaması, hastaneye yeniden yatışlara neden olması ve yeniden ameliyat gerektirebilmesi nedeniyle CAE'ler artmış iş yükü ve maliyeti de beraberinde getirmektedir. Sağlık sistemine getirdiği ek maliyet yükü ameliyatın tipi ve CAE etkenine göre değişmektedir. Gelişen bu enfeksiyonlar antibiyotik direncinin artmasına katkıda bulunmaktadır.

Bunlarla birlikte CAE'lerin yaklaşık %60'a kadar önlenebilir olduğu da kabul edilmektedir (CAE Sağlık Bakanlığı, 2018).

Ülkemizde 2020 USHİESA raporuna göre, CAE'nin %32,3'ünün Gram-pozitif koklardan kaynaklandığı ifade edilmiştir. Gram-pozitif kokların neden olduğu CAE'nin en sık nedeni ise *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)'dur (USHİESA Sağlık Bakanlığı, 2020). Hastane kaynaklı bu bakterilere direnç gelişmesi kliniklerde yeni tip antibiyotiklere ihtiyacı arttırmaktadır. Ancak bu durum yüksek standartlar gerektiren ilaç endüstrisinin dünya çapında kullanılabilir bir antibiyotik geliştirme oranını azaltmakta ve onaylanmasını zorlaştırmaktadır (Marine ve ark., 2020). Bu nedenle dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı kullanılan antibiyotik seçeneği hem dünyada hem de ülkemizde oldukça kısıtlıdır. Son yıllarda giderek artan ve ciddi endişelere neden olan antimikrobiyal direnç olguları, özellikle enfekte yaraların ve vücudun değişik bölgelerinde gelişen inatçı enfeksiyonların tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmeyi düşündürmektedir (Lebba ve ark., 2013). Bu bilgiler ışığında, antibiyotiklere alternatif olarak farklı pre ve pro-biyotik ajanların kullanılması cazip bir seçenek haline gelmektedir. Bu yaklaşımlardan biri olan *Bdellovibrio bacteriovorus* (*B. bacteriovorus*) gibi canlı bakterilerin kullanılması antibiyotiklere dirençli patojenleri tedavi etmek için en umut verici olasılıklardan biri olarak kabul edilmektedir (Marine ve ark., 2020).

Bdellovibrio bacteriovorus Gram-negatif bakterilerin çoğunda etkili olan, onları kendi doğal su veya toprak ortamında yok eden canlı predatör bir bakteridir. *B. bacteriovorus*, küçük ($0.2-0.5 \mu\text{m} \times 0.5-2.5 \mu\text{m}$) boyutta, aerobik veya fakültatif anaerobik Gram-negatif bir bakteridir ve Gram-negatif bakterilerin avcısıdır (Milner ve ark., 2020). Gram-negatif bakterilerin neden olduğu peridontal hastalıkların tedavisinde *B. bacteriovorus* etkinliğinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada tedavi olumlu sonuç göstermiş ve alternatif bir strateji olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Araştırmada kullanılan *Escherichia coli* (*E. coli*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ve *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)'in gibi Gram- negatif bakterilerde sırasıyla: %30,06, %47,6, %14,29, %11,76 ve %6,25 oranında düşüş meydana gelmiştir. Bu çalışmada, *B. bacteriovorus*'un in vitro oral patojenlerin

kontrolünde potansiyel kullanımı ortaya konmuştur (Patini ve ark., 2019). Başka bir çalışmada ise *B. bacteriovorus*'un *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) klinik izolatının yol açtığı kistik fibroz akciğer kolonizasyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonları üzerindeki predatör aktivitesi in vitro olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda kistik fibroz için *P. aeruginosa* %33, kan dolaşımı enfeksiyonları için ise %65 oranında azalma göstermiştir. Çalışmada *B. bacteriovorus*'un "canlı antimikrobiyal ajanlar" olarak klinik kullanımının uygunluğu belirtilmiştir. Araştırmalar, farklı *B. bacteriovorus* türlerinin ve farklı bölgelerden izole edilenlerin, farklı av spektrumlarına sahip olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, klinik çalışmalarda amaçlara uygun, belirli av türlerinde ve tür içindeki bireysel suşlara ve *B. bacteriovorus*'a karşı direncin önlenmesine yönelik daha büyük ve derinlemesine çalışmalar gerektiği vurgulanmıştır (Saralegui ve ark., 2022).

Gram-negatif bakterilerin avcısı olarak bilinen *B. bacteriovorus*'un Gram-pozitif bakterilere nasıl tepki verdiğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda ise Gram-pozitif bakterileri yok etmedeki etkinliğinin de benzer şekilde olduğu sonucuna varılmıştır (Im ve ark., 2018). Özellikle iyi bilinen bir insan patojeni olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ile yapılan bir çalışmada *S. aureus*'u %59 oranında azalttığı görülmüştür. Çalışma sonucunda *B. bacteriovorus* etkileşiminin yalnızca Gram-negatif suşlar ve biyofilmlerle sınırlı olmadığı sonucuna varılmış ve Gram-pozitif bakterilerle yapılacak çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (Im ve ark., 2018).

Cerrahi geçiren her iki hastadan birinin CAE konusunda risk altında olduğu göz önüne alındığında enfeksiyon gelişmesini önlemede hemşirelere önemli roller düşmektedir. Hemşirelerin enfeksiyonları önlemede kaliteli hemşirelik bakımını sağlamak için kanıta dayalı önerileri bilmesi oldukça önemlidir. Kanıta dayalı uygulamalar içerisinde geçen antimikrobiyal pansuman ve bakım ürünlerinin kullanımı ve hastanın sağlığı üzerinde yaratacağı olumlu-olumsuz etkileri belirlemesi gerekmektedir. Ayrıca klinikte kullanılabilecek antimikrobiyal ürünlere alternatif ürünler oluşturmak ve bunlara yönelik araştırmalar planlamak araştırmacı rolleri arasındadır. Ürünlerle ilgili kanıt düzeyi yüksek araştırmalar yapması kaliteli hemşirelik bakımına ulaşmada yol gösterici olmasının yanı sıra sağlık alanında farkındalığın artmasına yarar sağlayacaktır (Kalkan ve Karadağ, 2017).

Sonuç olarak, *B. bacteriovorus*'un Gram-pozitif bakteriler üzerindeki etkinliğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Araştırma *B. bacteriovorus*'un canlı bir organizmada Gram-pozitif bakteri kaynaklı cerrahi alan enfeksiyonları üzerindeki etkinliğini inceleyen ilk çalışmadır. Antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalara karşı etkili *B. bacteriovorus* ile ilgili farklı alanlarda çalışmalar bulunmakta ancak pansuman olarak kullanımı ve etkinliğine ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma farelerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları üzerine *B. bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının etkisini değerlendirmek amacıyla deneysel çalışma olarak yürütülmüştür.

Araştırmanın Hipotezleri

H0₁: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının enfeksiyon belirti bulguları üzerine etkisi yoktur.

H1₁: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının enfeksiyon belirti bulguları üzerine vardır.

H0₂: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının sepsis gelişimine etkisi yoktur.

H1₂: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının sepsis gelişimine etkisi vardır.

H0₃: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının bakteri yüküne etkisi yoktur.

H1₃: *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının bakteri yüküne etkisi vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi ve Ulusal Sağlık Güvenliği tarafından güncellenen tanıma göre CAE, cerrahi bir girişimi takiben veya cerrahi girişime bağlı olarak gelişen ve ameliyatı izleyen 30 veya 90 gün içinde meydana gelen enfeksiyondur (CDC, 2017).

2.1.1. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Tanılama ve Sınıflama

Cerrahi alan enfeksiyonu cerrahi prosedürü takiben insizyon alanı, doku ve organ boşluklarında meydana gelen enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, pürülan akıntılı basit bir insizyon bölgesi enfeksiyonundan, yaşamı tehdit eden ve morbiditeye katkıda bulunabilecek karmaşık bir enfeksiyona kadar değişebilmektedir. CAE hem hastaya ait hem de süreç veya prosedür ilişkili risk faktörlerinden etkilenmektedir. Hastaya ait risk faktörleri; cinsiyet, yaş ve önceki deri veya yumuşak doku enfeksiyonu gibi değiştirilemeyen, sağlık durumu, yaşam tarzı davranışları, glisemik kontrol, diyabet durumu, dispne, alkol ve sigara içme durumu, obezite ve immünosupresyon gibi değiştirilebilir risk faktörlerini içermektedir (Bashaw ve ark., 2019).

Cerrahi yaralar için enfeksiyonun en önemli belirleyicisi yaranın kontaminasyon durumudur. NHSN cerrahi yaraları kontaminasyon derecesine göre temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirli-enfekte şeklinde 4 ana başlıkta sınıflandırılmıştır (Çelik, 2021) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Kontaminasyon durumuna göre cerrahi yara sınıflaması kriterleri (Onyekwelu, 2017).

Yara tipi	Tanımı
Temiz	Travmatik ve enfekte olmayan, asepsi teknikleri bozulmadan primer şekilde kapatılan, drene edilmeyen elektif cerrahi yaralarıdır. Genital sistem, üriner sistem, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi gibi içi boş organlara girilmez. Enflamasyona rastlanmaz. Yara penetrasyon sonucu oluşmamıştır. Bu tip yaralarda CAE gelişme riski %2'nin altındadır
Temiz-kontamine	Gastrointestinal sistem, üriner sistem, solunum sistemi ve genital sisteme kontrollü olarak girilen, kontaminasyon oluşmaksızın minör aseptik aksaklıkların görüldüğü elektif olmayan cerrahi yaralardır. Temiz yaralarda postoperatif 7-10 gün içerisinde yeni bir kesi veya ayrı bir kesiden girilen negatif bulunan eksplorasyonlardır. Mekanik drenaj uygulanır. Enfeksiyon semptomları görülmez. CAE gelişme riski %5-10 arasındadır.
Kontamine	Açık ve yeni meydana gelmiş travmatik yaralardır. Gastrointestinal sistemden ciddi düzeyde kaçak vardır. Enfekte genitoüriner, gastrointestinal ve solunum sistemine kontrolsüz olarak girilmiştir. Greftleme yapılmış kronik açık yaralar ve 4 saat içerisindeki penetre yaralar bu gruba girer. Akut nonpürülan enfekte yaralardır. CAE gelişme riski %15'in üzerindedir.
Kirli-enfekte	Travmatik, devitalize doku, yabancı cisim ve fekal bulaşın söz konusu olduğu, 4 saati geçmiş penetre yaralardır ve perfore organ nedeniyle ciddi kontaminasyon mevcuttur. Ameliyat sırasında akut bakteriyel enfeksiyon veya pürülan akıntı ile karşılaşmıştır. CAE gelişme riski %30'un üzerindedir.

Bu kriterlere göre CAE; yüzeysel insizyonel, derin insizyonel ve organ/boşluk CAE olarak gruplandırılmışdır (CDC 2021).

A-Yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları: Ameliyat sonrası 30 gün içinde görülen sadece insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokuda meydana gelen enfeksiyondur. Tanı konulabilmesi için hastanın aşağıdakilerden en az birine sahip olması gerekmektedir.

-Yüzeysel insizyonda pürülan drenaj,

-Yüzeysel insizyondan aseptik olarak alınan sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,

-Cerrahın yarayı açma gereği duyması ve ağrı, duyarlılık, lokal şişlik, kızamık ya da sıcaklık artışı şeklinde enfeksiyon belirti ve bulgularından en az birinin olması,

-Cerrah tarafından “yüzeysel insizyonel enfeksiyon” tanısı konulmasıdır.

İki spesifik yüzeysel insizyonel CAE çeşidi bulunmaktadır (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

I. Primer Yüzeysel İnsizyonel CAE: Bir veya daha fazla insizyon ile ameliyat geçirmiş bir hastada birincil keside tanımlanan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonudur. (Ör: Sezeryan insizyonu veya koroner arter bypass greft cerrahisi için sternum insizyonu enfeksiyonu) (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

II. Sekonder Yüzeysel İnsizyonel CAE: Birden fazla insizyon ile ameliyat geçirmiş bir hastada ikincil keside tanımlanan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonudur. (Ör: koroner arter bypass greft cerrahisi için safen ven greft insizyonu enfeksiyonu) (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

B-Derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları: Ameliyattan sonraki 30 veya 90 gün içinde gelişen, insizyon bölgesindeki fasya ve kas tabakasına kadar uzanan enfeksiyonlardır. Tanı konulabilmesi için hastanın aşağıdakilerden en az birine sahip olması gerekmektedir.

-Derin insizyonda pürülan drenaj,

-Derin insizyonun kendiliğinden açılması /planlı açılması/yaranın aspire edilmesi ve derin insizyondan aseptik olarak alınan sıvı veya doku kültüründe mikroorganizma

izole edilmesi ve hastada 38°C üstü ateş, lokalize ağrı, duyarlılık bulgularından en az birinin olması,

-Doğrudan fizik inceleme, reoperasyon, histopatolojik veya radyolojik inceleme sırasında insizyon bölgesinde apse ya da başka bir enfeksiyon kanıtının saptanmasıdır (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

İki spesifik yüzeyel insizyonel CAE çeşidi bulunmaktadır.

I. Primer Derin İnsizyonel CAE: Bir veya daha fazla insizyon ile ameliyat geçirmiş bir hastada birincil keside tanımlanan yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonudur. (Ör: Sezeryan insizyonu veya koroner arter bypass greft cerrahisi için sternum insizyonu enfeksiyonu) (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

II. Sekonder Derin İnsizyonel CAE: Birden fazla insizyon ile ameliyat geçirmiş bir hastada ikincil keside tanımlanan yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonudur. (Ör: koroner arter bypass greft cerrahisi için safen ven greft insizyonu enfeksiyonu) (CDC,2021; Onyekwelu, 2017)

C- Organ/boşluk CAE: Bedenin cerrahi girişim sırasında açılan ameliyattan sonraki 30 veya 90 gün içinde gelişen, fasya/kas katmanlarından daha derin herhangi bir parçasını içeren enfeksiyonlardır. Tanı konulabilmesi için hastanın aşağıdakilerden en az birine sahip olması gerekmektedir.

-Organ/boşluğa yerleştirilen bir drenajdan pürülan drenaj (ör: kapalı negatif basınç sistemi, açık drenaj, T-tüpü drenaj),

-Klinik tanı veya tedavi amacıyla gerçekleştirilen kültür veya kültür bazlı olmayan mikrobiyolojik test yöntemi ile organ/boşluktaki sıvı veya dokuda tanımlanan organizma,

-Doğrudan fizik inceleme, reoperasyon, histopatolojik veya radyolojik inceleme sırasında insizyon bölgesinde apse veya başka bir enfeksiyon kanıtının saptanması,

-Cerrah tarafından organ/boşluk enfeksiyon tanısının konulmasıdır (CDC,2021; Onyekwelu, 2017).

2.1.2. Cerrahi Alan Enfeksiyonları İnsidans

Cerrahi alan enfeksiyonları; CDC tarafından ameliyatı takiben 30 gün içinde insizyon yerinde ve cerrahi girişimde bulunulan veya girişim sırasında manipüle edilen organ ve alanlarda gözlenen enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Protez vakalarında bu süre 1 yıla kadar çıkabilmektedir. Semptomlar ameliyat sonrası ilk 30 gün içinde ortaya çıkar ve genellikle ameliyat sonrası 5-10. günlerde görülür. Son yıllarda cerrahi ve yara yönteminde uygulanan teknik gelişmelere rağmen yara yeri enfeksiyonları cerrahi uygulanan hastalarda en yaygın Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar (SHİE) olarak görülmektedir. Hastane enfeksiyonları arasında yer alan CAE'nin cerrahi uygulanan hastalar arasında %2,5-41,9 aralığında olduğu bildirilmiştir (Çelik, 2021).

Sağlık Hizmetleriyle İlişkili Enfeksiyonlar, sağlık hizmetlerinin ciddi endişe duyduğu bir konudur. CAE, cerrahi prosedürlerle doğrudan ilgilidir ve SHİE arasında en önemlilerinden biridir. 2014 yılında, Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde toplam 14,2 milyon ameliyat prosedürü gerçekleştirilmiştir. CDC' nin SHİE prevalans araştırmasına göre 2015 yılında yatan hasta ameliyatlarıyla ilişkili 110.800 cerrahi alan enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir (CDC, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 850.000 genel ameliyatla ilgili bilgileri içeren NHSN bir çalışmasında, genel CAE insidansının %1,9'a eşit olduğu bulunmuştur (Mu ve ark., 2011). USHİESA 2017 verilerine göre ülkemizde genel CAE hızı %0,72'dir. USHİESA'ya 2017 yılında bildirilen 617.745 SHİE'nin 8.194'ü CAE ile ilişkilidir (USHİESA Sağlık Bakanlığı, 2018). Ülkemizde 2017 yılında takip edilen 60 ameliyat türünden 25'inde CAE hızının >1.0 olması da CAE'nin ülkemiz için hala önemini koruduğunu kanıtlamaktadır. Morbidite ve mortalitedeki artışın yanı sıra hastanede yatışın uzaması, hastaneye yeniden yatışlara neden olması ve yeniden ameliyat gerektirebilmesi nedeniyle CAE'ler artmış iş yükü ve maliyeti de beraberinde getirmektedir. Sağlık sistemine getirdiği ek maliyet yükü ameliyatın tipi ve CAE etkenine göre değişmektedir. Gelişen bu enfeksiyonlar antibiyotik direncinin artmasına da katkıda bulunmaktadır. Toplumun sağlık hizmetlerine karşı güvensizlik hissi oluşmasına da neden olan CAE'lerin hukuksal boyutu da yaşanan sorunlar arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bunlarla birlikte CAE'lerin yaklaşık %60'a kadar önlenabilir olduğu kabul edilmektedir (CAE Sağlık Bakanlığı, 2018).

2.1.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Cerrahi alan enfeksiyonları hastaya, cerrahiye, ameliyat öncesi, sırası ve sonrası sürece göre değişiklik göstermektedir. Modern cerrahinin en önemli problemlerinden birisi olmaya devam eden CAE'den korunmak için ameliyat edilecek olan her hastanın risk faktörleri açısından detaylı olarak değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınması durumunda enfeksiyonların insidansı azaltılabilmektedir (Çelik, 2021).

A-Hastaya ait risk faktörleri: Cerrahi alan enfeksiyonlarının gelişiminden sorumlu tutulan hastaya ait birçok risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; yaş, diyabet, gibi kronik hastalıklar, beslenme, sigara kullanımı, steroid ve immünosupresif ilaç kullanımı, hastaya ait diğer deri hastalıkları, cerrahi alan dışında gelişmiş enfeksiyon varlığı, uzamış hastanede yatış ve perioperatif kan transfüzyonu olarak belirtilmektedir (Çelik, 2021).

B-Ameliyat öncesi döneme ait risk faktörleri: Ameliyat öncesi banyo cilt yüzeyindeki kir, debris, artıklar ve cerrahi uygulama alanındaki mikrobiyal florayı azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. CDC'nin CAE önlemek amacıyla hazırladığı kanıta dayalı kılavuzda banyonun cerrahiden en geç bir gece önce uygulanması, maksimum etki için tekrarlayan uygulamalar yapılması, insizyon alanının ve çevresinin antiseptikli bir solüsyon ile titizlikle temizlenmesi önerilmektedir. Tüy temizliğinin rutin uygulanmasının gerekmediği, gerektiğinde ise elektrikli traş makinası veya tüy dökücü kremler kullanılması önerilmektedir. Ayrıca aktif enfeksiyonu olan ve belirli mikroorganizma ile kolonize olmuş personelin durumu sorumlu olduğu birime bildirmesi bu konuda eğitilmesi ve tedavisi planlanarak görevden iyileşene kadar uzaklaştırılması önerilmektedir. CAE gelişmesinde yer alan önemli risk faktörlerinden birisi de yaranın kontaminasyon derecesidir. Yara sınıflaması Tablo 2.1'de belirtildiği gibi cerrah ya da hemşire tarafından belirlenmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. *S. aureus* patojeni ile kolonizasyon sonucu CAE'nin gelişebileceği ameliyatlardan önce nazal %2'lik mupirosin ve klorheksidinli banyo kombinasyonu uygulanması önerilmektedir. Bunların yanı sıra profilaktik antibiyotik tedavisinin ameliyat öncesi dönemde uygulanması önerilmektedir. En uygun ilaç

uygulama zamanı ise insizyondan 60 dakika önce olmalı ve cerrahi uygulamayı takiben 24 saat içinde profilaktik uygulama sonlandırılmalıdır (Çelik, 2021).

C-Ameliyat sırası risk faktörleri: Ameliyathanenin mimari yapısı ve havalandırılması, çevre temizliği ve dezenfeksiyonu, cerrahi aletlerin sterilizasyonu, cerrahi el yıkama tekniği, ameliyathanede cilt hazırlığı, cerrahi giysi ve örtüler, asepsi ve cerrahi teknik, invaziv araç gereç kullanımı, ameliyat süresi, dikiş materyalleri, drenler ve kullanılan diğer malzemeler, normoterminin sürdürülmesi, glisemik kontrol, oksijenizasyon ve hemostaz önemli risk faktörleridir. Özellikle temiz cerrahilerde hastanın endojen florasındaki stafilokok türleri ile Gram-pozitif patojenler insizyonel enfeksiyon kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda ilaçlara dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkması ile CAE mikrobiyolojisi de değişime uğramaktadır. CAE’de etken olarak MRSA gibi patojenlerin yanında, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K pneumoniae*), *Pseudomonas*, *Enterobacter spp.*, *Candida spp.*, ve *Proteus spp.* gibi etkenler sayılabilir (Çelik, 2021).

D-Ameliyat sonrası dönem risk faktörleri: Cerrahi pansuman ve yara bakımının sürdürülmesi önemli ameliyat sonrası risk faktörleridir. İnsizyonun durumuna göre farklı çeşitlilikte yara pansuman malzemeleri üretilmeye başlamış fakat primer kapatılmış yaralar için standart pansuman uygulanması önerilmeye devam etmektedir. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsünün 2017 yılında yayınladığı ve 2019’da güncellediği rehber göre cerrahi sonrası ilk 48 saate kadar yara pansumanlarının değiştirilmemesi, sızıntı ve eksüda miktarına bağlı olarak uygun inovatif pansuman materyali kullanılması bildirilmiştir (Çelik, 2021).

2.1.4.Staphylococcus aureus ve Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cilt enfeksiyon ile karşılaştığında çeşitli mikroorganizmalar tarafından işgal edilmiş duruma gelir. Bu mikroorganizmalar bakteri, virüs, mantar ve parazitler olabilir ve hastalığa yol açması için yeterli sayıda olmaları gerekmektedir. Enfeksiyon kaynaklarına bakıldığında; toplumdaki edinilmiş enfeksiyonların hastane ile ilgisi olmayan ve hastanın kendi florasından kaynaklanan durumlar olduğu görülmektedir. İzole edilen bakterilerin %60-80’i Gram-pozitif koklardır. Daha sonra sırası ile stafilokoklar (*S. aureus*, *S. epidermidis*) ve streptokoklardır. Cerrahi alan

enfeksiyonlarına ve ilerlemesine yol açan mikroorganizmalar için CDC en yaygın görülen mikroorganizma olarak *S. aureus*'u bildirmiştir (Çelik, 2021).

Staphylococcus aureus, dünya çapında önde gelen hastane kaynaklı patojendir. Stafilokok enfeksiyonlarının, ameliyat sonrası yara enfeksiyonları, hastane pnömonisi ve kateterle ilişkili bakteriyemi, endokardit dahil olmak üzere ciddi sonuçları olabilir. Bu enfeksiyonların sonuçları son derece ciddi olabileceğinden, etkili önleme stratejileri oluşturulmalıdır. *S. aureus* ile ilişkili enfeksiyonların %80'inden fazlası, hastaların kendileri tarafından taşınan bakterilerden kaynaklanır. İnsan derisi ve mukoz membranlarında kolonize olan *S. aureus*'un en sık görüldüğü yer burundur. Burunda yer alan *S. aureus*'un varlığı gelişebilecek enfeksiyon için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar bildirilmiş kanıtlara göre taşıyıcıların enfeksiyon açısından taşıyıcı olmayanlara göre daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Burnunda çok sayıda *S. aureus* mikrobiyotik bulunan kişilerin SHİE riski, taşıyıcı olmayanlara göre 3-6 kat daha fazladır. Bireyler genellikle kendi taşıyıcı izolatlarıyla enfekte olurlar ve taşıyıcılıkları geçici olarak ortadan kaldırıldığında hastane enfeksiyonunun azaldığı da belirtilmektedir (Liu ve ark., 2017).

Dünya çapındaki *S. aureus* enfeksiyonlarının %13-74'ünün metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA-Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) olduğu bilinmektedir. Güney-Doğu Asya ve Batı Pasifik ülkelerindeki yayınlar ve ulusal surveyans verileri *S. aureus*'u önemli bir patojen olarak tanımlamakta ve MRSA insidansının %2,3-69,1 arasında değiştiği bildirilmektedir (WHO, 2021). Buna ilişkin yapılan bir çalışmada, lomber omurga füzyonu geçirmiş 65 yaş üstü 360,005 hasta incelenmiş MRSA enfeksiyonu olan hastalarda 90 günlük ve 1 yıllık CAE riski sırasıyla %8,83 (5899/521) ve %9,59 (5899/566) olarak bulunmuştur. Bu hastalarda ameliyattan 90 gün sonra enfeksiyon olasılığının 7 kat ve ameliyattan 1 yıl sonra enfeksiyon olasılığının 24 kat arttığı bildirilmiştir ($p < 0,001$). MRSA enfeksiyonu grubundaki hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ameliyat sonrası ilk yıl içinde mortalite oranlarının 1,78 kat arttığı sonucuna varılmıştır (Singla ve ark., 2019).

2.2. Antibiyotikler ve Antibiyotik Direnci

Antibiyotiklerin keşfi ve kullanıma girmesi ile birlikte basit bir enfeksiyondan hayatı tehdit eden ciddi bir enfeksiyona kadar sayısız hastalığın tedavisinde kullanılarak başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Ancak antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımı antibiyotiğe dirençli türlerin ve antimikrobiyal direnç mekanizmalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Antimikrobiyal direnç önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya çapında hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık yarısına dirençli patojenler neden olmaktadır (Orhan, 2021). Türkiye’de SHİE içerisinde en sık görülen dirençli mikroorganizmalar; *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Koagülaz Negatif Stafilkoklar*, *Enterobacter spp*, *Enterokoklar*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*’dir (Kayış, 2019). USHİESA 2021 raporuna göre Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranları Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranları

Antimikrobiyal Dirençli Patojen	Toplam etken sayısı/ Dirençli etken sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus faecium</i>	2132/427	20.03
Vankomisin dirençli <i>Enterococcus faecalis</i>	1547/62	4.01
Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2382/1148	48.19
Metisilin Dirençli Koagülaz Negatif Stafilkok (MRKNS)	2620/2253	85.99
<i>E. coli</i> Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz (ESBL)	3743/2041	54.53
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Suşlarında ESBL	7594/5012	66.00
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	8314/7575	91.11
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3477/2234	64.25

Tablo 2.2. Türkiye’de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda antimikrobiyal direnç oranları **(Devamı)**

Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	8548/5434	63.57
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	6824/748	10.96
Kolistin dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5879/1877	31.93

Gram-pozitif bakterilerden antibiyotik dirençli *S. aureus* ciddi bir tehdittir. *S. aureus* yaygın olarak deriyi, yumuşak dokuyu, kemiği, eklemleri ve kalıcı kateterler veya protez ilişkili enfeksiyonları içeren çok çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S. aureus* aynı zamanda bakteriyeminin de önde gelen nedenlerinden biridir. MRSA bakteriyemi insidansı son on yılda azalmış olsa da, MRSA, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) ile karşılaştırıldığında daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olmaya devam etmektedir. *S. aureus* bakteriyemisi (SAB) sıklıkla enfektif endokardit, septik artrit ve osteomyelit gibi metastatik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Ayrıca SAB, sepsis ve septik şok gibi komplikasyonlara yol açabilir ve bu sorunlar SAB’i tedavi etmeyi zorlaştırır (Hassoun ve ark., 2017).

Antibakteriyel tedavinin seçimi ve zamanlaması SAB’da tedavi sonuçlarını büyük ölçüde etkilemektedir. MSSA’nın neden olduğu SAB için β -laktam tedavisi altın standart olarak kabul edilmektedir. MRSA için kılavuzlar, vankomisin veya daptomisin ile tedaviyi önermektedir. Bununla birlikte, her bir antimikrobiyal ajanın sınırlamaları vardır. Yavaş bakterisidal aktivite, düşük doku penetrasyonu, artan direnç ve başarısızlık raporları dahil olmak üzere çeşitli sorunlar vankomisinin kullanımını kısıtlamaktadır. Daptomisin, MRSA bakteriyemisine karşı etkili olmakla birlikte, tedaviyle ortaya çıkan duyarsızlık endişe vericidir ve kanıtlar önceki vankomisin tedavisinin *S. aureus* daptomisin direncini teşvik edebileceğini düşündürmektedir. Etkili tedaviye kadar geçen süre, büyük ölçüde patojen tanımlamasına bağlıdır. SAB’ın teşhis ve tedavisindeki gecikmeler, daha kötü klinik sonuçlara yol açmaktadır. Standart mikrobiyal tanımlama teknikleri 48-72 saat arasında sürerken, yakın zamanda geliştirilen hızlı tanı testleri 3 saat içinde veri sağlamaktadır. Optimize edilmiş antimikrobiyal tedaviyi mümkün kılan hızlı tanı testleri mortaliteyi, hastaneye yatışları ve maliyetleri azaltabilmektedir. SAB ile

ilişkili önemli morbidite ve mortalite ve halihazırda onaylanmış tedavilerin sınırlamaları göz önüne alındığında, MRSA bakteriyemisinin tedavisi için alternatif ajanların belirlenmesine ihtiyaç vardır (Hassoun ve ark., 2017).

Sonuç olarak antibiyotik direnci hastalar, sağlık sistemleri ve küresel ekonomi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Antibiyotik kullanımının direncin temel nedeni olduğu ve antibiyotik direncinin gelişimini tetiklediği bilenen bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Dirençli mikroorganizmaların tedavisi için yeni antibiyotik tedavilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Yeni tedaviler ortaya çıktıkça yeni dirençler ortaya çıkmakta ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklere alternatif tedavi seçenekleri antimikrobiyal direncin azaltılmasında ümit verici yaklaşımlar olarak görülebilir (Morrison ve Zembower, 2020; Renwick ve ark., 2016).

2.3. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Yeni Yaklaşımlar

Küresel bir sorun haline gelen antibiyotik direncinin önlenmesinde yeni antibakteriyel ürünlerin oluşturulması ve yüksek verimli antibakteriyel ajanların geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Ürünlerin hem yara enfeksiyonunu önleyecek hem de yara iyileşme sürecini hızlandıracak özelliklerde olması önem arz etmektedir. Özellikle son yıllarda nanoteknolojinin hızlı gelişmesinden yararlanılarak çinko oksit, altın, bakır sülfür, molibden disülfid ve paladyum gibi çeşitli nanomalzemeler antibakteriyel ajanlar olarak geliştirilmiştir. Gümüşün fototermal etkisinden ve doğal antibakteriyel karakterinden esinlenerek hazırlanan yara bakım ürünleri bulunmaktadır. Yara dehidrasyonunu önlemek ve ideal nemli iyileşme ortamı sağlamak için hidrojeller de üretilmektedir (Liu ve ark., 2020). Güncel kullanılan pansuman ve yara örtülerine ilişkin örnekler aşağıda verilmiştir.

2.3.1. Pansuman ve yara örtüleri

Pansuman yarayı dış etkenlerden koruyan, eksudayı ortamdan uzaklaştıran, kanama bölgesine basınç uygulayan, ilaçların uygulanmasını kolaylaştıran, yaralı bölgenin anatomik pozisyonunu koruyan aseptik malzemeler ile yapılan işlemdir (Taşdemir, 2018).

Koruyucu pansuman: Yarayı dış ortamdan korumak için yara yüzeyinin ya da yara üzerine yerleştirilen nemlendirici materyalin, su geçirmez malzeme ile kaplanmasıyla yapılan pansumandır. Bu pansumanın uygulandığı yaralarda, kanama ve akıntı olmadığı için pansuman malzemesinde emici özellik aranmamaktadır (Taşdemir, 2018).

Emici Pansuman: Yaradan gelen akıntının emilimini sağlamak için yara yüzeyinin emici, kuru malzeme ile kapatılması işlemidir (Taşdemir, 2018).

Basınçlı Pansuman: Kanamayı durdurmak, ödemi azaltmak, yaradaki ölü boşluğu kapatmak için yara yüzeyinin basınç yapan malzeme ile kapatılması işlemidir. Basınç, yaranın her yerine eşit olarak uygulanmaktadır (Taşdemir, 2018).

Yara örtüleri, genel olarak beş ana grup altında sınıflandırılır. Bu ürünler, genellikle çeşitli fizyolojik yaralar üzerine farklı iyileşme süreçlerinde tek başlarına veya birkaçının kombinasyonu halinde uygulanmaktadır. Bunlar; alginat örtüleri, poliüretan filmler, hidrojel örtüler, hidrokoloid örtüleri ve köpüklerdir (Taşdemir, 2018).

Alginat örtüler: Alginat lifleri, iyon değişim özelliğine sahiptir. Yara eksudası ile temas halinde, lifteki kalsiyum iyonları vücut sıvısındaki sodyum iyonlarıyla yer değiştirir. Bunun sonucunda, lifin bir bölümü sodyum alginat haline gelir. Sodyum alginat suda çözünebilme özelliğine sahiptir. Bu iyon değişimi, lifin şişmesini sağlar ve yara yüzeyinde jel oluşumuna neden olur (Taşdemir, 2018).

Filmler: Yara bakım materyallerinde yarı-geçirgen filmler, havayla taşınan bakterilerin yaraya bulaşmasını önlemesine karşın yara ve ortam arasındaki gaz değişimine izin vermektedir. Filmlerin yarı-geçirgen yapısı, yüksek oranda nemin film boyunca iletilmesini sağlar. Fakat yara salgısının absorpsiyonunu engeller. Bu nedenle, yarı geçirgen filmler daha çok kuru yaralarda kullanılmaktadır (Taşdemir, 2018).

Hidrojel örtüler: Hidrojel örtüler, yüksek absorpsiyon kapasitesine sahiptir ve yara yüzeyine yapışmaz. Analjezik özelliği vardır. Hidrojeller, protein ve hücre gibi biyolojik bileşenleri iyi absorbe edemediğinden bakterilere karşı zayıf bariyer özelliğine sahiptir. Koruma amaçlı ikinci bir örtü gerekmektedir (Taşdemir, 2018).

Hidrokoloid örtüler: Hidrokoloid yara örtüleri, hidrofil polimer taneciklerinden meydana gelmektedir. Yara eksudası ile temas halindeki hidrofil tanecikler, yara eksudasını absorbe edip jel formuna dönüştürür ve örtü yedi gün boyunca yara üzerinde kalabilmektedir (Taşdemir, 2018).

Köpükler: Esnek ve yüksek absorpsiyon kapasitesine sahip gözenekli materyallerdir. Köpük örtüler, yara eksudasının sızmasını önler ve bakterilerin penetrasyonunu engeller. Poliüretan ve silikon bazlı olabilmektedir (Taşdemir, 2018).

Kollajen Yapılı Örtüler: Kollajen, bağ dokusunun yap taşıdır. Bunlardan özellikle Tip 1 ve Tip 3, yara iyileşmesinin çeşitli aşamalarında görev alır. Ayrıca, yara iyileşmesini bozan matriks metalloproteinazları bağlayarak iyileşmeye katkı sağladığı yönünde bulgular vardır. Kollajenli örtüler, at, sığır, tavuk gibi hayvanlardan elde edilen Tip 1 kollajenden üretilmektedir. Absorpsiyon özelliği yüksektir; ağırlığının 10 katına kadar eksudayı tutabilmektedir (Taşdemir, 2018).

Yara iyileşmesinde kullanılan diğer destek yöntemler arasında ise; hiperbarik oksijen tedavisi, topikal oksijen tedavisi, negatif basınçlı yara tedavisi, elektriksel uyarı, ışık tedavisi, growth (büyüme) faktörleri ve plateletten zengin plazma yer almaktadır (Taşdemir, 2018).

2.4. *Bdellovibrio bacteriovorus*

Bdellovibrio bacteriovorus Gram-negatif bakterilerin çoğunda etkili olan, onları kendi doğal su veya toprak ortamında yok eden canlı predatör bir bakteridir. *B. bacteriovorus*, küçük ($0.2-0.5 \mu\text{m} \times 0.5-2.5 \mu\text{m}$) boyutta, aerobik veya fakültatif anaerobik Gram-negatif bir bakteridir ve Gram-negatif bakterilerin avcısıdır. *B. bacteriovorus* avcı aktivitesi ile ekosistemde “ekolojik dengeleyici” olarak rol oynamakta ve birçok habitatta (toprak ve su ortamları) bulunabilmektedir. *B. bacteriovorus* Gram-negatif bakterilerin periplazması içinde ürer ve bölünerek bdelloplast olarak bilinen bir yapı oluşturur ve içinde yaşadığı başka bir bakterinin yok edilmesini sağlar. (Milner ve ark., 2020). *B. bacteriovorus* ikili aktivite gösteren bir mikroorganizma olarak anılır; probiyotik aktivite ile içinde bulunduğu ekosistemde bir denge sağlarken, antibiyotik aktivite ile patojenik Gram-negatif bakteri türlerini inhibe etmektedir (Dwidar ve ark., 2012). Sağlıklı insan deneklerinin

bağırsak mukozasında kolonize olabildiği de gösterilmiştir. *B. bacteriovorus* 'un doğada her yerde bulunduğu göz önüne alındığında, bu bakterilerin yiyecek veya su ile zararsız bir şekilde vücuda alındığı ancak literatürde hastalık etkeni olarak bildirilmediği görülmektedir. Sağlıklı çocuklardan alınan bağırsak örneklerinde düşük sayıda *B. bacteriovorus* 16S Ribozomal Ribonükleik asid (rRNA) tespit edilmiştir (Lebba ve ark., 2013). Yaşayan bir antibiyotik olarak nitelendirilen *B. bacteriovorus* ile ilgili çalışmalar literatürde bulunmaktadır.

Waso ve arkadaşlarının laboratuvar ortamında yapmış oldukları *B. bacteriovorus* ' un *K. pneumoniae* ve *E. coli* üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında *E. coli* 'nin *B. bacteriovorus* maruziyetinin 15., 30. ve 240. dakikadaki değerlerinin sırasıyla 0.720 kat ($p<0.0001$), 0.150 kat ($p<0.0001$) ve 0.250 kat ($p<0.0001$) düştüğü ve *K. pneumoniae* 'nin 15., 30. ve 240. dakikadaki değerlerin sırasıyla 0.935 ($p= 0.0056$), 0.415 ($p= 0.011$) ve 0.255 kat ($p= 0.0066$) düştüğü tespit edilmiştir (Waso ve ark., 2020). Sun ve arkadaşlarının *B. bacteriovorus* 'un *K. pneumoniae* ve *E. coli* üzerindeki predasyon etkinliğini inceledikleri çalışmalarında oluşturulan biyofilm plaklarda 48 saat sonunda *E. coli* 'de %83,4 *K. pneumoniae* %81,8 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. *B. bacteriovorus* 'un önemli ölçüde güçlü bir avcı aktiviteye sahip olduğu ifade edilmiştir (Sun ve ark., 2017). Shatzkes ve arkadaşlarının *B. bacteriovorus* ve *Micavibrio aeruginosavorus* 'un solunum ve intravenöz yol ile uygulanmasının güvenliğini inceledikleri çalışmalarında 20 farede herhangi bir yan etki görülmediği, sürekli olarak inflamatuvar yanıtı provoke etmediği belirlenmiş, enjeksiyondan 18 saat sonra *B. bacteriovorus* sayısında düşüşün başladığı ve inokülasyondan 20 gün sonra tüm farelerde avcılarının tamamen temizlendiği tespit edilmiştir. Çoklu bakteriyemi modelinde ikinci doz *B. bacteriovorus* enjeksiyonu uygulanan grupta dahi 10 gün sonra *B. bacteriovorus* tespit edilmediği bildirilmiştir. Sonuç olarak intranazal veya intravenöz olarak *B. bacteriovorus* bakterilerine, maruz bırakılan farelerin dokusundan bu bakterilerin hızlı ve verimli bir şekilde temizlendiği, sürekli bir immün yanıt oluşturmadığı ve memeli canlılarda patojenik olmadığı bildirilmiştir (Shatzkes ve ark., 2015).

Bdellovibrio bacteriovorus'un Gram-pozitif biyofilmlere nasıl tepki verdiğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda da Gram-negatif bakterileri yok etmedeki etkinliğinin benzer şekilde olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle iyi bilinen bir insan patojeni olan *S. aureus* ile yapılan bir çalışmada *S. aureus*'un %59 oranında azaldığını göstermektedir. Çalışma sonucunda *B. bacteriovorus* etkileşiminin yalnızca Gram-negatif suşlar ve biyofilmlerle sınırlı olmadığı sonucuna varılmış ve Gram-pozitif bakterilerle yapılacak çalışma sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (Im ve ark., 2018). Başka bir çalışmada ise, *B. bacteriovorus*'un *S. aureus* biyofilmi %74 oranında azalttığı görülmüştür ($P<0.0001$) (Iebba ve ark., 2014). Monnappa'nın çalışmasında ise *S. aureus*'un *B. bacteriovorus* ile tedavisinde epitel hücrelerini istila etme kabiliyetini 5 kat azalttığı ve epitel hücrelerinin canlılığını etkilemediği ifade edilmiştir. Bu çalışma *B. bacteriovorus*'un şimdiye kadar bilinmeyen Gram-pozitif patojenik biyofilmleri dağıtma ve virülansını azaltma yeteneğini göstermektedir. Yapılacak ileri çalışmalar için de yol gösterici olmaktadır (Monnappa ve ark., 2014).

Bdellovibrio bacteriovorus'un bakteri toplulukları üzerindeki etkileşimlerinin yalnızca Gram-negatif suşlar ve biyofilmlerle sınırlı olduğu ifade edilse de Gram-pozitif bakteri suşları üzerinde de etkili olduğu görülmektedir. *B. bacteriovorus*'un *S. aureus* üzerindeki etkisini doğrulamak için yer alan bu sınırlı sayıda çalışma *B. bacteriovorus*'un "canlı-antibiyotik" olarak nasıl kullanılabileceği konusunda daha fazla ve in-vitro çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.5. Cerrahi Alan Enfeksiyonlarında Hemşirelik Bakımı

Cerrahi hemşirelerinin CAE önlenmesinde ameliyat öncesi, sırası ve sonrası dönemle ilgili sorumlulukları bulunmaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının yönetiminde en temel ilke cerrahi alan enfeksiyon oluşumunun önlenmesidir. Cerrahi alan enfeksiyonlarının yaklaşık olarak yarısının kanıta dayalı yöntemler ve rehberlerle önlenabilir olduğu ifade edilmektedir (Allegranzi ve ark., 2018). Enfeksiyonların önlenmesinde profilaktik antibiyotik kullanımı, ameliyat öncesi tüy temizliği, normotermi ve normoglisemi gibi kanıta dayalı uygulamalar yer almaktadır. Bir diğer önemli maliyet etkin ve kolay uygulama ise el yıkamadır. Hastanın beslenmesi, ameliyat öncesi cilt hazırlığı önemli uygulamalar arasında yer almaktadır. CDC

enfeksiyon önleme kılavuzunda; antibiyotik profilaksisi, kan şekeri kontrolü, normotermi, oksijenasyon, antiseptik profilaksi yer almaktadır (Kılıç ve Özdemir Koçak, 2022).

Cerrahi alan enfeksiyonu gelişen hastada dikkatli bir şekilde öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde cerrahinin şekli ve zamanı, geçmişte görülen tıbbi ve cerrahi tedavileri değerlendirilmelidir. Sadece yaranın değil hastanın da bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir. Uygun tedavi ve bakım yönetimi sağlayabilmek için yarayı tanımlamak gerekmektedir. Kapsamlı bir yara değerlendirmesi, iyileşme sürecinde bakım ve tedavi yöntemlerinin seçiminde yol gösterici olmaktadır. Değerlendirmenin düzenli aralıklarla tekrarlanması ve kaydı önemlidir. Yara değerlendirmesinin kaydında formlar, sınıflandırmalar ve dijital fotoğraflar kullanılabilir. Yaranın büyüklüğünün değerlendirilmesinde uzunluğu, genişliği ve derinliği ölçülmelidir. Yara yatağının doğrudan gözlenmesi yaranın etiyolojisi hakkında bilgi sağlar ve tedavi amacına uygun bakım planının oluşturulmasına destek olur. Yara eksudası miktar, koku, yoğunluk ve renk açısından değerlendirilmelidir. Eksuda seröz, serosanguinöz, seropürülan ve pürülan olabilir. Eksuda miktarını değerlendirmek için eksuda miktarı aşırı (+++), orta (++) ve az (+) şeklinde sınıflandırılabilir. Özellikle yarada nekrotik doku varsa enfeksiyon riski daha yüksektir (Taşdemir, 2018).

Enfeksiyonun tanınmasında hemşirelik bakımında hastanın dikkatli klinik gözleminin yapılması ve enfeksiyon risklerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Hemşirelik bakımının amacı yara iyileşmesini hızlandırmak, fazla doku yıkımı ve enfeksiyonu önlemek, yaralanan bölgenin fonksiyonel işlevini artırmak, cilt ve doku bütünlüğünü sürdürmek, beden imgesi değişikliklerine karşı bireyin baş etmesini desteklemek ve gelişebilecek olası komplikasyonları önlemektir (Taşdemir, 2018).

Yara bakımı hemşirenin temel sorumlulukları içerisinde yer almaktadır. Yara bakımını sürdürürken en güncel yöntemler ve ürünler ile en az komplikasyonlu iyileşme süreci desteklenmelidir. Hemşirelerin öncelikle yara iyileşme süreci ve bu süreci etkileyen faktörleri iyi bilmesi beklenir. Yaralanma bölgesinde yaranın özeliğine uygun, doğru pansuman materyalini seçmeyi de gerekli kılmaktadır. Pansuman materyali seçiminde hemşirenin yara yatağına ve yaraya en uygun ve

maliyet etkin malzemeyi seçmesi beklenir. Bu noktada komplike yaralara yönelik mevcut modern pansumanların çeşitliliği ve gelişmiş özellikleri seçim yapmayı kolaylaştırmaktadır. Yaranın tipine göre kullanılabilen film, köpük, hidrokolloid, alginat, hidrojel, gümüş ya da bal içerikli çok sayıda yara bakım ürünü bulunmaktadır (Rızalar ve ark., 2019). Bu yaklaşımların beraberinde yaşayan bir antibiyotik olarak nitelendirilen *B. bacteriovorus* ile hazırlanan pansumanın hemşirelikte kullanımının yenilikçi ve inovatif bir çalışma olacağı düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu araştırma, farelerde metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının etkisini belirlemek amacıyla deneysel çalışma olarak yapılmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde yapılmıştır. Merkez üç birimden oluşmaktadır. Eğitim öğretim alanları olarak dersane ve toplantı odası; araştırma ve geliştirme alanları olarak fizyoloji, mikrobiyoloji, temel bilimler ve beyin araştırmalar laboratuvarları ve ameliyathaneler; deney hayvanı bakım ve barındırma alanları olarak rat, tavşan, fare ve kobay üretim, takip ve karantina odaları bulunmaktadır. Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılan merkezde deneysel çalışmalar için üretim, bakım ve tedarik izni verilen deney hayvanları; tavşan (Yeni Zelanda), rat (wistar albino, sprague dawley), fare (balb/c) ve kobaylar bulunmaktadır. Merkezde bir sorumlu veteriner hekim, bir memur üç veteriner teknikeri ve dört destek personeli görev yapmaktadır.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmada Balb-c fareler (8-10 hafta, dişi, 25-35 gram ağırlığında) kullanılmıştır (Şekil 3.1). Cerrahi enfeksiyon neticesinde ölebilecek fareler dikkate alınarak minimum örneklem sayısı her bir grup için 10 olmak üzere (Tablo 3.1) ön çalışma ile toplam 70 fare olarak belirlenmiştir. Fareler negatif kontrol, pozitif kontrol, *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*,

Staphylococcus aureus +Vankomisin ve *Staphylococcus aureus*+*Bdellovibrio bacteriovorus*+Vankomisin grupları olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. İlgili parametrelerin belirlenmesinde benzer deneysel çalışmalardan (Chadha ve ark., 2017; Dhasmana ve ark., 2018; Dinç ve ark., 2020; Maraş ve ark., 2023) faydalanılarak Erciyes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından hesaplanmıştır.



Şekil 3.1. Balb-c fareler

Tablo 3.1. Çalışma grupları

Grup	Uygulama	Fare Sayısı
	Ön çalışma	10
Grup 1 (BB)	<i>B. bacteriovorus</i>	10
Grup 2 (Negatif Kontrol- NK)	Cerrahi insizyon	10
Grup 3 (MRSA) (Pozitif Kontrol-PK)	<i>Staphylococcus aureus</i>	10
Grup 4 (MRSA+V)	<i>Staphylococcus aureus</i> + Vankomisin (antibiyotik)	10
Grup 5 (MRSA+BB)	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>B. bacteriovorus</i> pansuman	10
Grup 6 (MRSA+BB+V)	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>B. bacteriovorus</i> pansuman + Vankomisin (antibiyotik)	10
TOPLAM		70

3.4. Verilerin Toplanması

3.4.1. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* suşunun kültüre edilmesi, uygulanması ve enfeksiyon oluşturulması

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatan hastalardan cerrahi yara yeri kültüründen izole edilen ve hastalık etkeni kabul edilen MRSA kökenleri bu çalışmada kullanılmıştır. MRSA suşunun identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinde otomatize sistem kullanılmıştır (BD Phoenix). Metisilin direncinin saptanmasında en stabil antibiyotik sefoksim kabul edildiği için sefoksim duyarlılığının otomatize sistem ile saptandığı izolatların doğrulamasında disk diffüzyon kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Kriteleri karşılayan izolatlar deney yapılınca kadar -80°C’de saklanmıştır. Deney sırasında bakteriler oda sıcaklığında ve biyogüvenlik kabininin

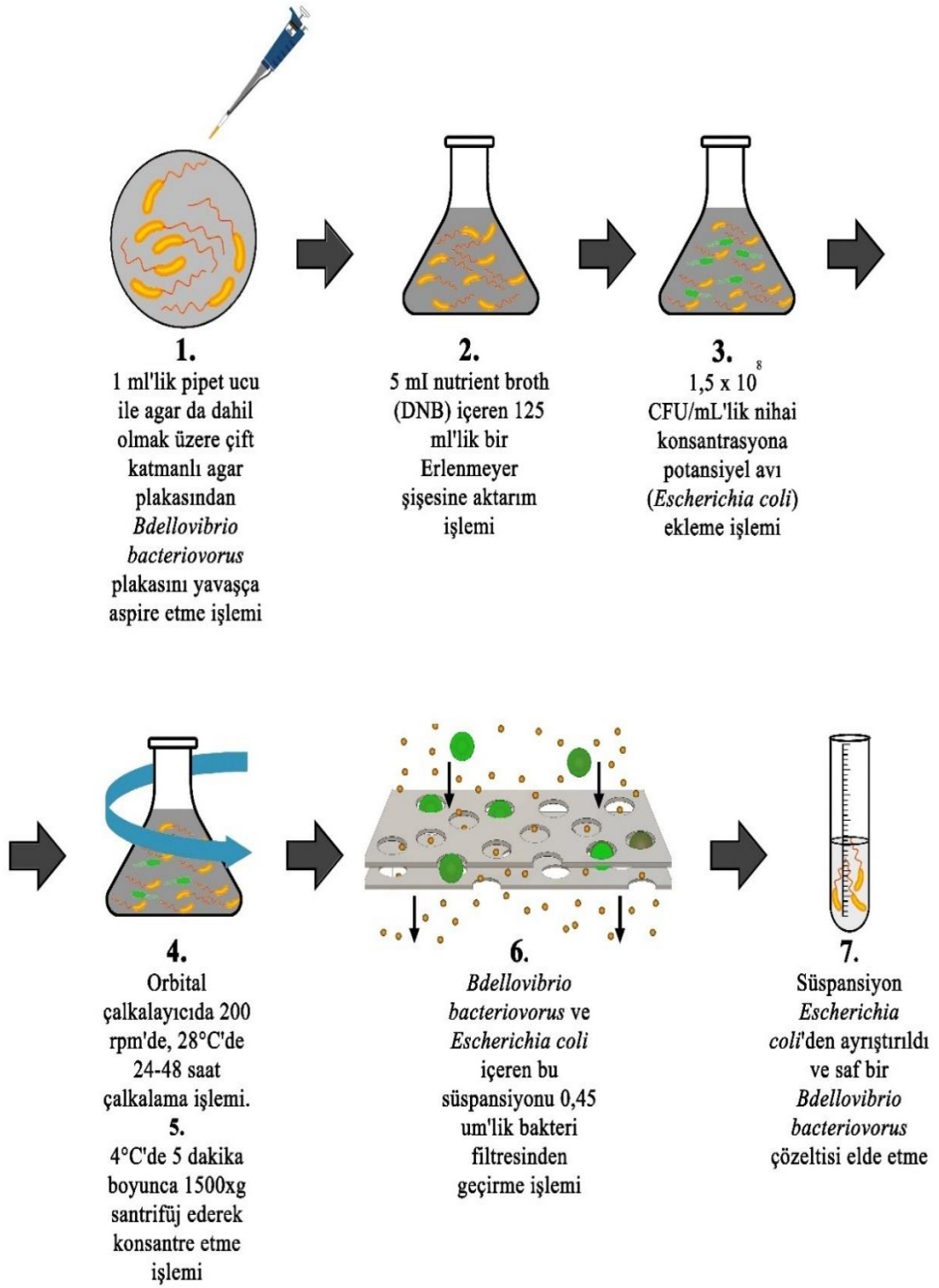
içinde steril ortamda Koyun Kanlı Agar'a ekilmiştir. İzole edilen *S. aureus* kolonileri pasajlanarak 37 °C de 18-24 saat inkübe edilmiştir. İnkubasyon sonrası üreyen kolonilerden öze ile alınarak içerisinde steril serum fizyolojik bulunan tüplere spektrofotometrik methodla farklı konsantrasyonlarda ($10^6, 10^7, 10^8$ CFU/mL (Colony-forming unit/mililitre)) bakteri süspansiyonu 600nm.'de 0.257 absorbansla UV/Vis Spektrofotometre kullanılarak hazırlanmış ve ekim yapılincaya kadar +4°C'de bekletilmiştir.

3.4.2. Antibiyotik Tedavisi

Bu çalışmada ülkemizde *S. aureus* kaynaklı cerrahi doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan Vankomisin antibiyotik olarak kullanılmıştır. Vankomisin dozu 2x110 mg/kg intraperitoneal olarak 2x1 bir olacak şekilde uygulanmıştır (Yee ve ark., 2022).

3.4.3. *Bdellovibrio bacteriovorus* suşunun kültüre edilmesi ve uygulanması

Bdellovibrio bacteriovorus suşu ise Hebrew Üniversitesinden Prof. Dr. Edouard Jurkevitch'ten (Department of Plant Pathology and Microbiology, Faculty of Agriculture, Food and Environment, Hebrew University, Israel) temin edilmiştir. *B. bacteriovorus* HD-100 ve *E. coli* içeren kriyotüp -80 °C'de saklanmıştır. Predatör bakteriler Jurkevitch ve arkadaşlarının *B. bacteriovorus* protokolüne göre hazırlanmıştır (Jurkevitch ve ark., 2000). HM tamponu (25 mM N-[2 hidroksietil]piperazin-N'-[2-etansülfonik asit] (HEPES)) içeren 125 ml'lik bir Erlenmeyer şişesinde, 3 mM CaCl₂ ve 2 mM MgCl₂, pH 7.4, av (*K. pneumoniae*) ve avcı (*B. bacteriovorus* HD100) eklenmiştir. 28 °C'de 24-48 saat boyunca 200 rpm'de çalkalanarak inkübe edilmiş ve HM plakalarına kaplanarak belirlenen $1,5 \times 10^8$ CFU/mL nihai predatör konsantrasyonuna ulaşılmıştır. *B. bacteriovorus* bakterileri daha sonra santrifüj (5 dakika boyunca 1500 g) ile saflaştırılmıştır. *B. bacteriovorus* ve *E. coli* içeren bu süspansiyon 0,45 µm bakteri filtresinden geçirilmiştir. Böylece süspansiyon *E. coli*'den arındırılmış ve saf bir *B. Bacteriovorus* çözeltilisi elde edilmiştir (Şekil 3.2.).

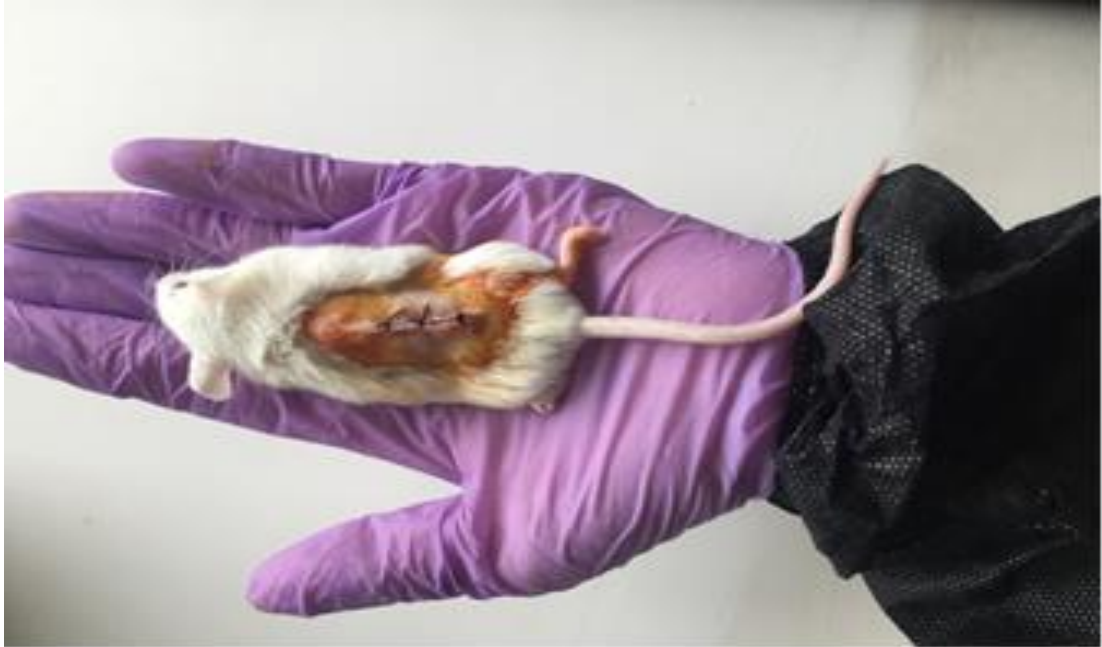


Şekil 3.2. *Bdellovibrio bacteriovorus* suşunun kültüre edilmesi

3.4.4. Ön çalışma

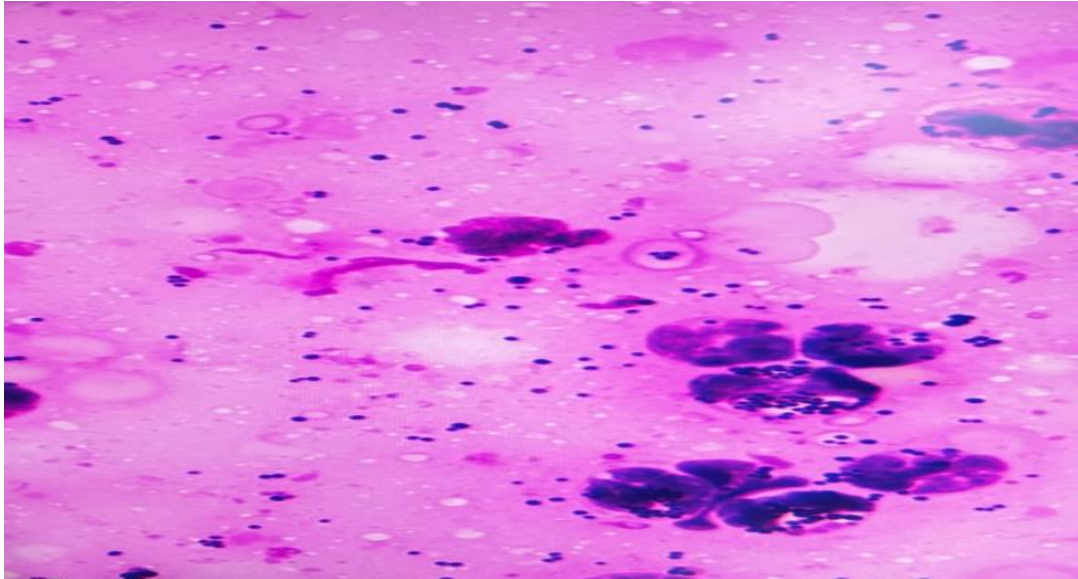
Cerrahi alan enfeksiyonu oluşturacak MRSA dozunu belirlemek için ön çalışma yapılmıştır. Farelerde yara yerinde enfeksiyon oluşturacak bakteri dozunun belirlenmesi için farklı konsantrasyonlardaki MRSA dozları ($10^6, 10^7, 10^8$ CFU/mL) inokulasyonu 10 farede yapılmıştır (Chadra ve ark., 2016, 2017). Bu amaçla hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki MRSA bakteri süspansiyonu cerrahi insizyon oluşturularak farelere enjekte edilmiştir. Fareleri 24 saat içinde öldürmeyen ancak yara yerinde üremeye yol açan 1.5×10^7 CFU/mL doz enfeksiyon dozu olarak tanımlanmıştır.

Ön çalışma ile belirlenen enfeksiyon oluşturacak MRSA kültürleri (1.5×10^7 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde sıvı solüsyon haline getirilmiş ve süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içerisine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. Patojen inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek suture edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur (şekil 3.3).



şekil 3.3. İnsizyonu tamamlanmış yara yeri

Farelerin insizyon bölgesine standart yara pansumanında kullanılan povidon iyot ile günde 2 kez pansuman yapılmıştır. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır. Tablo 3.3'te yer alan kontrol listesine göre enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütur açılması, ateş (rektal derece ile ölçüldü)) günlük izlenerek kaydedilmiştir. Bakteriler ekildikten 24 saat sonra deri bölgesinden (insizyon bölgesinden) taşıma besiyerlerine sürüntü örnekleri alındı (kültür ve gram boyama için olmak üzere 2 adet) ve mikrobiyolojik analiz için +4°C'de maximum 24 saat muhafaza edilmiştir. Alınan örnekler koyun kanlı (kantitatif), Mc Conckey agara ekilerek, 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Eş zamanlı olarak örneklerin mikroskopik incelemesi için gram boyaması yapılmıştır. İnkübasyon sonucunda kültür plakları gram boyama sonuçları ile birlikte değerlendirmiş üreme tespit edilen plaklardan mikroorganizma identifikasyon ve duyarlılık işlemleri yapılmıştır. Kültür sonuçlarına göre enfeksiyonun oluşup oluşmadığı belirlenmiştir. Cilt flora bakterileri lehine üreme saptanan, morfolojik olarak *S. aureus* dışında üreme saptanan ve gram boyamada lökosit bulunmayan üremeler değerlendirme dışı bırakılmıştır (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. *Staphylococcus aureus* gram boyama

3.4.5. İn vivo çalışma

Ön çalışma ile MRSA enfeksiyon dozu ve *B. bacteriovorus* tedavi dozu belirlendikten sonra fareler Tablo 3.1.' de belirtildiği gibi 6 gruba ayrılmıştır. Farelere 12 saatlik açlık sonrası genel anestezi amaçlı intraperitoneal olarak 50 mg/kg Ketamin ve Xsilazin 10mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra Tablo 3.2.'de yer alan tedavi prosedürleri 3 gün boyunca uygulanmıştır.

Tablo 3.2. Tedavi prosedürleri akış diyagramı

Grup	0. saat	24. saat	48. saat	72. saat	
Grup 1 (BB)	İnsizyon + <i>B.bacteriovorus</i> inokülasyonu	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	
Grup 2 (Negatif control-NK)	İnsizyon	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	
Grup 3 (MRSA) (Pozitif control-PK)	İnsizyon + MRSA inokülasyonu	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	Enfeksiyon bulguları kaydı	
Grup 4 (MRSA+V)	İnsizyon + MRSA inokülasyonu	2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	
Grup 5 (MRSA+BB)	İnsizyon + MRSA inokülasyonu	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + Enfeksiyon bulguları kaydı	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + Enfeksiyon bulguları kaydı	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + Enfeksiyon bulguları kaydı	Doku kültürü + Sakrifikasyon

Tablo 3.2. Tedavi prosedürleri akış diyagramı (Devamı)

Grup 6 (MRSA+BB+V)	İnsizyon + MRSA inokülasyonu	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + 2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + 2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	Wattman filtre kağıdına emdirilmiş <i>B.bacteriovorus</i> pansumanı 3x1 + 2x110 mg/kg intraperitoneal Vankomisin (antibiyotik) + Enfeksiyon bulguları kaydı	
-------------------------------------	---------------------------------------	---	---	---	--

BB: *B. bacteriovorus*; **NK:** Negatif Kontrol; **PK:** Pozitif Kontrol *Metisilin dirençli S. aureus*; **MRSA+BB:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansumanı; **MRSA+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* +Vankomisin; **MRSA+BB+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* +*B. bacteriovorus* pansumanı+Vankomisin

0. saat

Tüm gruplarda yer alan farelere anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra sırt tüyleri traş makinası ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek tıraşlanmıştır. Fareler yüz üstü pozisyonda tespit edilerek povidon iyodin ile lokal olarak alan temizliği yapılmıştır. Her farede yeni 15 nolu bistüri ve eldiven kullanılarak sırtında regio interskapularis kaudailinde derin fasyaya uzanan, ancak fasyayı içine almayan, paravertebral longitudinal bölgesine 2 cm uzunluğunda tam kat cerrahi yara oluşturulmuştur (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Cerrahi yara yeri

***Bdellovibrio bacteriovorus* grubu (BB):** Ön çalışma ile belirlenen *B. bacteriovorus* kültürleri (1.5×10^8 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde solüsyon haline getirilen süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. *B. bacteriovorus* inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

Negatif kontrol grubu (NK): Cerrahi insizyon oluşturulan farelerde 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

Pozitif kontrol grubu (MRSA) (PK): Ön çalışma ile belirlenen enfeksiyon oluşturacak MRSA kültürleri (1.5×10^7 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde sıvı solüsyon haline getirilen süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. MRSA inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

MRSA + Vankomisin grubu (MRSA+V): Ön çalışma ile belirlenen enfeksiyon oluşturacak MRSA kültürleri (1.5×10^7 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde solüsyon haline getirilen süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. MRSA inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman grubu (MRSA+BB): Ön çalışma ile belirlenen enfeksiyon oluşturacak MRSA kültürleri (1.5×10^7 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde solüsyon haline getirilen süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. MRSA inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıkla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin grubu (MRSA+BB+V): Ön çalışma ile belirlenen enfeksiyon oluşturacak MRSA kültürleri (1.5×10^7 CFU/mL) serum fizyolojik içerisinde 0.1 ml olacak şekilde solüsyon haline getirilen süspansiyon hem yara yeri içine hem de bilateral yara kenarları içine insülin iğnesi ile enjekte edilmiştir. Yara yerinin süspansiyonu absorbe edebilmesi için 5 dakika beklenmiştir. MRSA inoküle edildikten sonra insizyonlar 3/0 ipek ile 10 mm aralıklarla tek tek sütüre edilerek insizyonel yara modeli oluşturulmuştur. Cerrahi sonrası analjezi amaçlı farelerin içme sularına 100-300 mg/kg parasetamol (süspansiyon) eklenmiştir. Dışarıdan kontaminasyonu ve birbirlerine zarar vermelerini engellenmek için fareler tek tek kafeslere konup izole bir odaya alınmıştır.

Tablo 3.3. Enfeksiyon belirti bulguları kontrol listesi

Enfeksiyon belirti bulgu	24.saat					48.saat					72.saat				
	Ödem	Kızarıklık	Pürülan akıntı	Sütür açılması	Ateş	Ödem	Kızarıklık	Pürülan akıntı	Sütür açılması	Ateş	Ödem	Kızarıklık	Pürülan akıntı	Sütür açılması	Ateş
Fare 1															
Fare 2															
Fare 3															
Fare 4															
Fare 5															
Fare 6															
Fare 7															
Fare 8															
Fare 9															
Fare 10															

24. saat

***Bdellovibrio bacteriovorus* grubu (BB):** Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Negatif kontrol grubu (NK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Pozitif kontrol grubu (MRSA) (PK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

MRSA + Vankomisin grubu (MRSA+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman grubu (MRSA+BB): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde üç kez (08:00/16:00/24:00) pansuman yapılmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin grubu (MRSA+BB+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 24. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde 3 kez (08:00/16:00/24:00) pansuman yapılmıştır.

48. saat

***Bdellovibrio bacteriovorus* grubu (BB):** Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Negatif Kontrol grubu (NK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Pozitif Kontrol grubu (MRSA) (PK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

MRSA + Vankomisin grubu (MRSA+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman grubu (MRSA+BB): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde 3 kez (08:00/16:00/24:00) pansuman yapılmıştır (Şekil 3.6)

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin grubu (MRSA+BB+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 48. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (saat 08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde 3 kez (08:00/16:00/24:00) pansuman yapılmıştır.

72. saat

***Bdellovibrio bacteriovorus* grubu (BB):** Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Negatif Kontrol grubu (NK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

Pozitif Kontrol grubu (MRSA) (PK): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir.

MRSA + Vankomisin grubu (MRSA+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman grubu (MRSA+BB): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde 3 kez (08:00/16:00/24:00) pansuman yapılmıştır.

MRSA + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin grubu (MRSA+BB+V): Tablo 3.3.'te yer alan kontrol listesine göre 72. saatte günde bir kez enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütür açılması, ateş izlenerek kaydedilmiştir. Farelere 2x110 mg/kg (08:00/20:00) intraperitoneal vankomisin (antibiyotik) uygulanmıştır. Farelerin insizyon bölgesine wattman filtre kağıdına emdirilmiş ön çalışma ile belirlenmiş tedavi edici (1.5×10^8 CFU/mL) *B. bacteriovorus* ile günde 3 kez (07:00/15:00/23:00) pansuman yapılmıştır.

Fareler 3. gün yüksek doz anestezi (Ketamin Hidroklorid 150 mg/kg, Pfizer, Türkiye) +servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir. İnsizyon bölgesi enfeksiyon alanından alınan 1 gram doku örnekleri serum fizyolojik (SF) içinde homojenize

edilerek (Heidolph Silent Crusher M, Schwabach, Germany) seri dilüsyon hazırlanmıştır. Bakteriler ekildikten 24 saat sonra deri bölgesinden (insizyon bölgesinden) taşıma besiyerlerine sürüntü örnekleri alınmış (kültür ve gram boyama için olmak üzere 2 adet) ve mikrobiyolojik analiz için +4°C’de maximum 24 saat muhafaza edilmiştir. Alınan örnekler koyun kanlı (kantitatif), Mc Conkey agara ekilerek, 37°C’de 18-24 saat inkübasyon sonrası kantitatif olarak sayılmış ve kaydedilmiştir.



Şekil 3.6. İnsizyon bölgesi wattman filtre kağıdına emdirilmiş *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman



Şekil 3.6. İnsizyon bölgesi wattman filtre kağıdına emdirilmiş *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman (Devamı)

3.4.6. Mikrobiyolojik İnceleme

Fareler yüksek doz ketamin hidroklorid (150 mg/kg, Pfizer, Türkiye) kullanılarak sakrifiye edildikten sonra insizyon bölgesi enfeksiyon alanından hassas tartı ile ölçülerek alınan 1 gram doku serum fizyolojik içinde homojenize edilmiştir. Oluşan homojenize örnekten onar kat dilüsyon (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} 10^{-8}) yapılarak Koyun Kanlı Agar'a ekim yapılmıştır. Üreyen bakterilerin doğrulaması Erciyes Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarında bulunan otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı (BD Phoenix veya Vitek 2) kullanılarak yapılmıştır. Bakteri kolonileri 37 °C' de 18-24 saat inkübe edildikten sonra kantitatif koloni sayımı yapılmıştır. Koloniler CFU olarak belirtilip, kantitatif kültür sonuçları ise kob/gr olarak kaydedilmiştir.

(Chadra ve ark., 2016, 2017; Dinç ve ark., 2020; Huang ve ark., 2020; McDaniel ve Allen, 2019; Maras ve ark., 2023).

Sakrifiye edilen farelerin kalp, akciğer, karaciğer ve dalak dokularından sepsis gelişip gelişmediğini kontrol etmek için Koyun Kanlı Agar'a ekim yapılmıştır. 37 °C' de 18-24 saat inkübe edildikten sonra üreme sonuçları kaydedilmiştir.

3.5. Araştırmanın Etik Boyutu

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan etik kurul izni (01.12.2021 tarihli 2021/239) ve Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nden akademik kurul izni (13.10.2021 tarihli 2021/30), Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezinden kurum izni (22.12.2021 tarihli 169480) alınmıştır.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (Statistical Package For Social Science, Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı özellikler yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) kullanılarak gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığına normallik testleri ile bakılmış olup normal dağılıma uygun veriler parametrik testler, normal dağılıma uygun olmayan veriler ise nonparametrik testler ile değerlendirilmiştir. Bakteri koloni sayıları logaritmik (Log10) olarak düzenlendikten sonra gruplar arası karşılaştırmalar Tek yönlü varyans analizi (anova), posthoc Tukey HSD analizi ile yapılmıştır. Bağımsız değişkenleri yordayan anlamlı değişkenleri saptamak için ise doğrusal regresyon analizinden yararlanılmıştır. Modelde koloni sayısına göre bağımsız değişkenler olan tedavi grupları incelenmiştir. Tedavi gruplarının koloni sayısı üzerindeki göreceli etkisini karşılaştırmak için göreceli etkinin göstergesi olan standartlaştırılmış regresyon (**β -beta**) katsayısı kullanılmıştır (Field, 2018). İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Çalışma Takvimi

YAPILAN ÇALIŞMALAR	Temmuz- Ağustos 2021	Eylül-Ekim 2021	Kasım 2021	Aralık 2021- Ocak 2022	Şubat 2022	Mart –Nisan 2022	Mayıs -Haziran 2022	Haziran 2022	Aralık 2022	Haziran 2023	Aralık 2023
Hazırlık-Literatür Tarama											
Tez Konusunu Belirleme											
Tez önerisi sunumu											
Gerekli İzinlerin Alınması											
Tez Komitesi ile Toplantı											
Veri Toplama											
Tez İzleme Komitesi ile I. Toplantı											
Tez İzleme Komitesi ile II. Toplantı											
Tez İzleme Komitesi ile III. Toplantı											
Verilerin Değerlendirilmesi											
Tez İzleme Komitesi ile IV. Toplantı											
Tez Yazımı											
Tezin SBE'ne Teslimi											

4. BULGULAR

Farelerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeyel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonları üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmanın bulguları aşağıda verilmiştir.

4.1. Enfeksiyon Belirti Bulguları

Kontrol ve tedavi gruplarının her birinde 10'ar fare çalışmaya dâhil edilerek toplam 70 adet fare kullanılmıştır. Gruplara ait enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, sütur açılması, ateş) 24., 48., ve 72. saat izlenerek kaydedilmiştir. *B. Bacteriovorus* grubunda 24. saatte tüm farelerde ödem ve kızarıklık, 48. saatte %30'unda ödem ve kızarıklık görülmüş olup, 72. saatte ise enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. 24., 48., ve 72. saatte *B. bacteriovorus* grubunda pürülan akıntı ve sütur açılması saptanmamıştır. Negatif kontrol grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. 24., 48., ve 72. saatte negatif kontrol grubunda pürülan akıntı ve sütur açılması saptanmamıştır. MRSA+BB grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise görülmemiştir. 24., 48., ve 72. saatte MRSA+BB grubunda pürülan akıntı ve sütur açılması saptanmamıştır. MRSA+V grubunda 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde, ateş %50'sinde, 72. saatte ödem ve kızarıklık %70'inde ateş ise %10'unda görülmüştür. 24., 48., ve 72. saatte MRSA+V grubunda pürülan akıntı ve sütur açılması saptanmamıştır. MRSA+BB+V grubunda ise 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte %20'sinde kızarıklık ve 72. saatte ise hiçbir enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. 24., 48., ve 72. saatte MRSA+BB +V grubunda pürülan akıntı ve sütur açılması saptanmamıştır (Tablo 4.1, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

Tablo 4.1. Gruplara ait enfeksiyon belirti bulgularının dağılımı

	24. saat				
	Fare sayısı/ görülme durumu				
Gruplar	Ödem	Kızarıklık	Pürülen akıntı	Sütür açılması	Ateş
BB	10/10	10/10	10/0	10/0	10/0
NK	10/10	10/10	10/0	10/0	10/0
PK	10/10	10/10	10/0	10/0	10/10
MRSA+BB	10/10	10/10	10/0	10/0	10/0
MRSA+V	10/10	10/10	10/0	10/0	10/10
MRSA+BB+V	10/10	10/10	10/0	10/0	10/10
	48. saat				
	Fare sayısı/ görülme durumu				
BB	10/3	10/3	10/0	10/0	10/0
NK	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
PK	10/10	10/10	10/0	10/0	10/10
MRSA+BB	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
MRSA+V	10/10	10/10	10/0	10/0	10/5
MRSA+BB+V	10/0	10/2	10/0	10/0	10/0
	72. saat				
	Fare sayısı/ görülme durumu				
BB	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
NK	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
PK	10/10	10/10	10/0	10/0	10/8
MRSA+BB	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
MRSA+V	10/7	10/7	10/0	10/0	10/1
MRSA+BB+V	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0

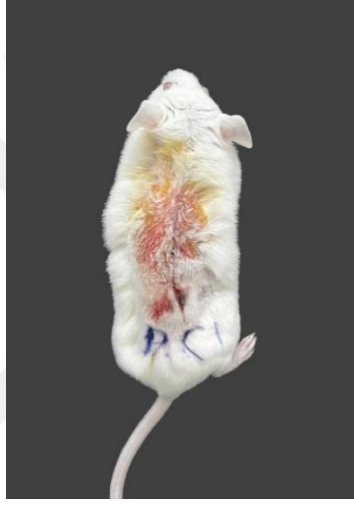
BB: *B. bacteriovorus*; **NK:** Negatif Kontrol; **PK:** Pozitif Kontrol *Metisilin dirençli S. aureus*; **MRSA+BB:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin



NK



BB



PK



MRSA+V



MRSA+BB



MRSA+BB+V

NK: Negatif kontrol; **BB:** *B. bacteriovorus*; **PK:** Pozitif kontrol *Metisilin dirençli S. aureus*; **MRSA+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus pansuman*; **MRSA+BB+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus pansuman* + Vankomisin

Şekil 4.1. Tedavi gruplarına ait cerrahi alan insizyon görüntüleri



NK



BB



PK



MRSA+V



MRSA+BB



MRSA+BB+V

NK: Negatif kontrol; **BB:** *B. bacteriovorus*; **PK:** Pozitif kontrol *Metisilin dirençli S. aureus*; **MRSA+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus pansomani*; **MRSA+BB+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus pansomani* + Vankomisin

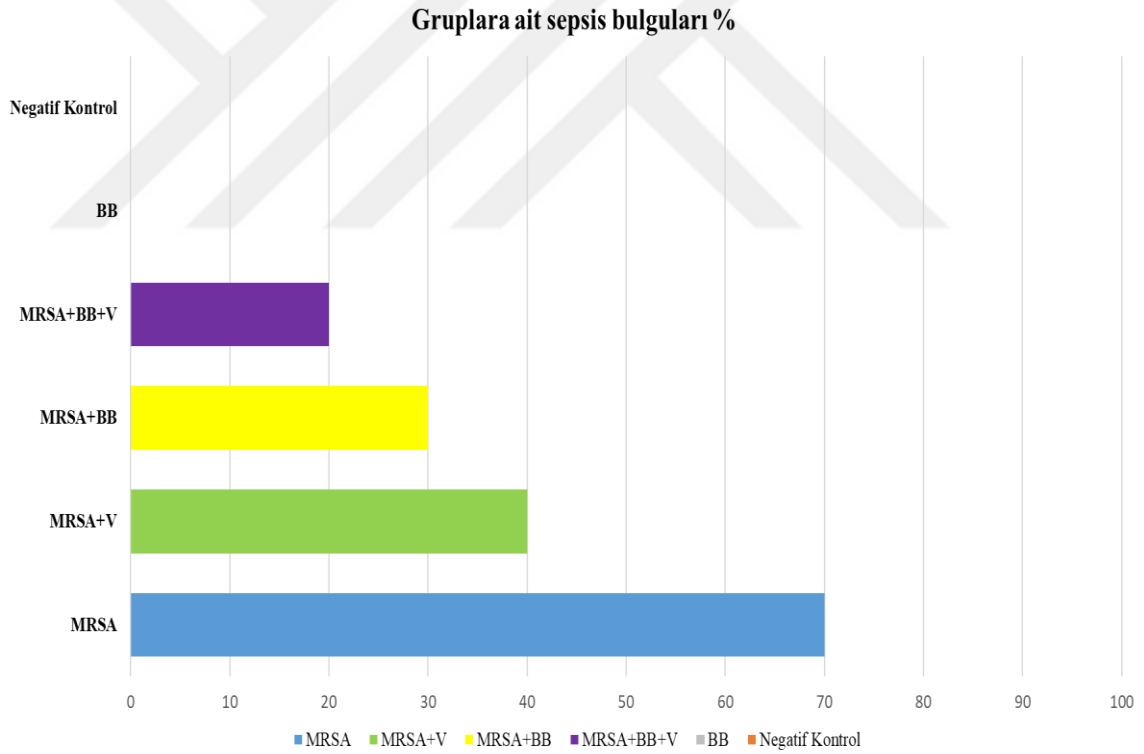
Şekil 4.2. Tedavi gruplarına ait cerrahi alan doku görüntüleri

4.2. Sepsis Bulguları

Gruplara ait sepsis gelişme durumları Tablo 4.2 ve Şekil 4.3'te incelendiğinde 72. saatte sakrifikasyon sonrası farelere ait karaciğer, dalak, kalp ve akciğer dokularının incelenmesi sonucu BB ve negatif kontrol grubunda sepsis görülmemiştir. Pozitif kontrol grubunda 10 farenin 7'sinde, MRSA+V grubunda 10 farenin 4'ünde, MRSA+BB grubunda 10 farenin 3'ünde ve MRSA+BB+V grubunda ise 10 farenin 2'sinde sepsis gelişmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara ait sepsis bulguları

BB n (%)	NK n (%)	PK n (%)	MRSA+V n (%)	MRSA+BB n (%)	MRSA+BB+V n (%)
0 (0%)	0 (0%)	7 (70%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)



BB: *B. bacteriovorus*; **NK:** Negatif kontrol; **MRSA:** Pozitif kontrol *Metisilin dirençli S. aureus*; **MRSA+BB:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB+V:** *Metisilin dirençli S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin

Şekil 4.3. Gruplara ait sepsis bulguları

4.3. Bakteri Yükleri

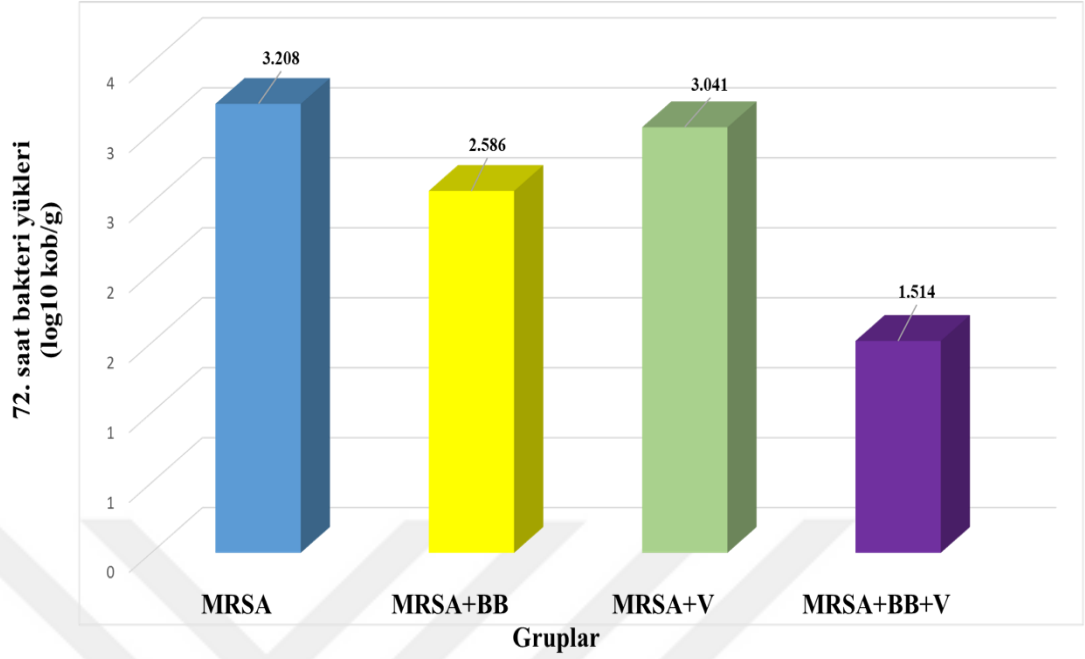
Gruplar arasında gram başına düşen koloni miktarları karşılaştırılmış ve gruplara göre bakteriyel yükler Tablo 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te özetlenmiştir. Çalışma sonunda (72. saat) yara dokusundaki gram başına düşen bakteri yükleri karşılaştırıldığında, MRSA+BB+V, MRSA+BB gruplarında pozitif kontrol (MRSA) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bakteri yüküne sahip olduğu saptandı ($p<0.001$). Pozitif kontrol grubunda yara dokusunda ortalama bakteri yükü 3.208 ± 0.180 kob/g, MRSA+BB pansuman grubunda 2.586 ± 0.570 kob/g, MRSA+V grubunda 3.041 ± 0.323 kob/g ve MRSA+BB+V grubunda ise 1.514 ± 0.533 kob/g olarak hesaplandı. Tedavi gruplarında gram başına düşen bakteri yükünü azaltmada en etkili tedavinin MRSA+BB+V olduğu görülmüştür. Sırasıyla ise MRSA+BB ve MRSA+V grubu geldiği belirlendi. MRSA ve MRSA+V, MRSA+V ve MRSA+BB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.3.Cerrahi alan dokusundaki bakteri yüklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grup	72. saat ortalama± standart sapma (log ₁₀ kob/g)	Test P
MRSA+V	$3.041\pm0.323^{b,c}$	F:31.119 P<0.001*
MRSA+BB	2.586 ± 0.570^b	
MRSA+BB+V	1.514 ± 0.533^a	
MRSA (pozitif kontrol)	3.208 ± 0.180^c	

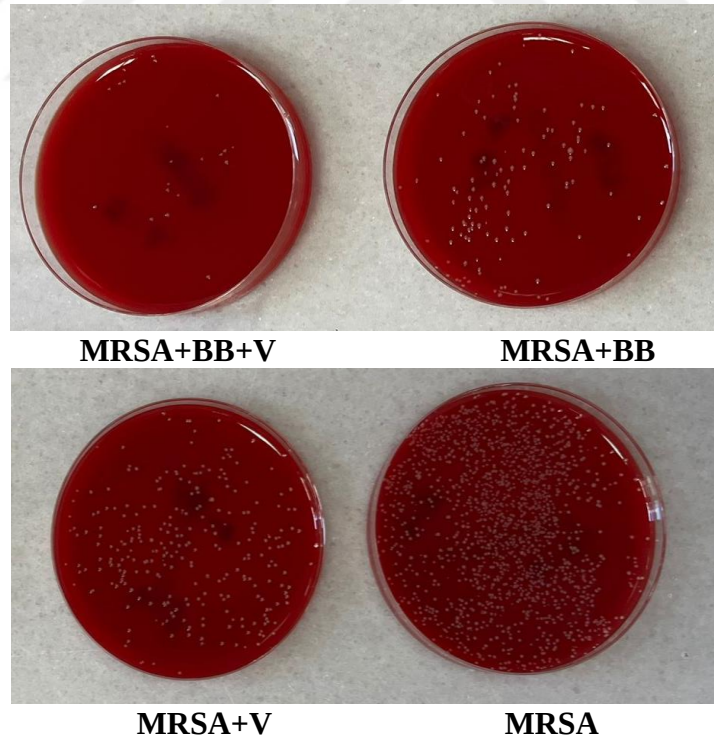
MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*; **BB:** *B. bacteriovorus*; **MRSA+BB:** Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* +Vankomisin; **MRSA+BB+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* +*B. bacteriovorus* pansuman+Vankomisin, **F:** ANOVA; $P<0.001$ *Tek yönlü Anova, post-hoc Tukey HSD analizi yapılmıştır, aynı üst simgeler gruplar arasında fark olmadığını, farklı üst simgeler gruplar arasında fark olduğunu göstermektedir.

Deney gruplarının 72.saat bakteri yüklerinin karşılaştırılması



MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*; **BB:** *B. bacteriovorus*; **MRSA+BB:** Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin

Şekil 4.4. Cerrahi alan dokusundaki bakteri yüklerinin gruplar arasında karşılaştırılması



MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*; **BB:** *B. bacteriovorus*; **MRSA+BB:** Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* + Vankomisin; **MRSA+BB+V:** Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman + Vankomisin

Şekil 4.5. Tedavi gruplarına ait (10^{-8}) kanlı agar görüntüleri

Tablo 4.4. Koloni sayısı ile tedavi grupları arasındaki ilişki

Bağımsız değişkenler	B†	SE†	β	p	95% CI	R ²	R ² değişimi	Model p
MRSA+V	-0.167	0.193	-0.093	0.394	-0.559- 0.225	0.699*	0.722	0.00**
MRSA+BB	-0.622	0.193	-0.346	0.003	-1.014- -0.230			
MRSA+BB+V	-1.695	0.193	-0.944	0.000	-2.087- -1.303			
MRSA (Referans)	3.209	0.137		0.000	2.931-3.486			

B†: Standartlaştırılmamış regresyon katsayısı; SE: standart hata; β : standartlaştırılmış regresyon katsayısı; 95% CI: güven aralığı; *R²: Düzeltilmiş Determinasyon Katsayısı **p<0.01; **MRSA**: Metisilin dirençli *S. aureus*; **MRSA+BB**: Metisilin dirençli *S. aureus* + *B. bacteriovorus* pansuman; **MRSA+V**: Metisilin dirençli *S. aureus* +Vankomisin; **MRSA+BB+V**: Metisilin dirençli *S. aureus* +*B. bacteriovorus* pansuman+Vankomisin

Koloni sayısı ile tedavi grupları arasındaki ilişki Tablo 4.4'te yer alan doğrusal regresyon analizinde incelenmiştir. Elde edilen modelde koloni sayısındaki değişime ait toplam varyansın %69,9'u açıklanmaktadır. Koloni sayısındaki azalmanın en iyi yordayıcısı MRSA+BB+V tedavi grubu olduğu belirlenmiştir (β =-0.944, p<0,001).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarının tedavisinde canlı bir organizma olan *B. bacteriovorus* pansuman kullanılmıştır. *B. bacteriovorus*'un farelerde herhangi bir olumsuz yan etkisinin olmaması, gelecekteki terapötik denemeler için olumlu bir işarettir. Literatürde *B. bacteriovorus* ile yapılan in vitro çalışmalarda, ökaryotik hücreleri avlayamadığı bildirilmiş ve bu nedenle hayvan sağlığında doğrudan bir risk oluşturmadığı kanıtlanmıştır (Atterbury ve ark., 2011; Gupta ve ark., 2016; Monappa ve ark., 2016; Raghunathan ve ark., 2019; Ramonowski ve ark., 2016; Shatkes ve ark., 2015). Geniş bir av yelpazesine sahip olan bu bakteri canlı bir organizmadaki enfeksiyonun tedavisi için uygun bir seçim potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Bu çalışmada deney sırasında hayvanlarda *B. bacteriovorus*' a bağlı olarak herhangi bir sistemik veya lokal bir yan etki görülmemiştir.

Yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu modelimizde farelere ilişkin enfeksiyon belirti bulguları (ödem, kızarıklık, pürülan akıntı, suture açılması, ateş) 24.,48., ve 72. saat izlenmiştir. Gruplar arasında 72. saatte en az enfeksiyon belirti bulgusu görülen grupların sırasıyla MRSA+BB +V, MRSA+BB ve son olarak MRSA+V grubu olduğu görülmüştür. Negatif kontrol grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir. MRSA+BB grubunda 24. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde görülmüş, 48. ve 72. saatte ise görülmemiştir. MRSA+V grubunda 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte ödem ve kızarıklık tüm farelerde, ateş %50'sinde, 72. saatte ödem ve kızarıklık %70'inde ateş ise %10'unda görülmüştür. MRSA+BB+V grubunda ise 24. saatte ödem, kızarıklık ve ateş tüm farelerde, 48. saatte %20'sinde kızarıklık ve 72. saatte ise hiçbir enfeksiyon belirti bulgusu görülmemiştir 24., 48.,

ve 72. saatte tüm gruplarda pürülan akıntı ve suture açılması saptanmamıştır. Çalışmada antibiyotikle kombine uygulanan *B. bacteriovorus* pansumanının, *B. Bacteriovorus*'un antibiyotiğe duyarlı olmasından dolayı daha az bir etkinlikle sonuçlanmasına neden olduğu düşünülmesine rağmen en etkili grup bu olmuştur. *MRSA* enfeksiyonu olmadan tek başına *B. Bacteriovorus*'un enjekte edildiği grupta yer alan farelere ait enfeksiyon belirti bulguları incelendiğinde *B. Bacteriovorus*'un doğal yara iyileşmesini kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular doğrultusunda “***Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde iki kez *B. bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının yapılmasının enfeksiyon belirti bulgularına etkisi vardır**” hipotezi kabul edilmiştir. Gharehpapagh ve arkadaşlarının çalışmasında *Urtica dioica* ekstraktı ve kitosan başlıklı türevi (Chit) yardımıyla altın nanopartikül (Au)/perlite (Au/Perl) nanokompozitlerinin topikal kullanımının *MRSA* üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada fareler, beş gruba ayrılmıştır; (I) Perl (perlite), (II) AuNPs/Perl (altın nanopartikül/perlite), (III) AuNPs/Perl/Chit (altın nanopartikül/perlite/kitosan), (IV) mupirosin® merhem (pozitif kontrol) ve (V) negatif kontrol grubu. Fareler günlük olarak 0.5 g belirtilen içeriklerin olduğu merhem ile tedavi edilmiş ve yara alanı 3, 7 ve 14. günlerde değerlendirilmiştir. Üçüncü günde negatif kontrol grubunda (++++), mupirosin® merhem grubunda (+++), Perl grubunda (+++), Au/Perl grubunda (++++), ve Au/Perl/Chit grubunda (++) ödem görülmüştür. Yedinci günde negatif kontrol grubunda (++++), mupirosin® merhem grubunda (++) ve Au/Perl grubunda (++) ödem görülmüştür. 14. günde ise negatif kontrol grubunda (++) ve Au/Perl grubunda (+) ödem görülmüş olup, mupirosin® merhem grubunda ve Au/Perl/Chit grubunda ödem görülmüştür. Sonuç olarak en yüksek bağışıklık hücre sayısı ve ödem negatif kontrol grubuna ait olduğu belirlenmiştir. Damar ve fibroblast sayıları, 3. ve 7. günlerde negatif kontrol grubunda en düşük, Au/Perl/Chit grubunda en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bulgular, doğal malzemelerden hazırlanan merhemlerle tedavi edilen farelerin, 7. ve 14. günlerde diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek damar ve fibroblastlara sahip olduğunu göstermiştir. Mupirosin ve Au/Perl/Chit grubunda yer alan farelerde 7. ve 14. günlerde kollajenin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Epitel kalınlığı 3. günde gruplar arasında herhangi bir farklılık ortaya koymamıştır. Au/Perl/Chit'ten hazırlanan merhemle tedavi edilen fareler, diğer farelere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek epitel göstermiştir. Mevcut çalışma, Au/Perl ve Au/Perl/Chit'in antioksidan özelliklerini doğrulamış, inflamasyonu azaltma ve yara iyileşmesini proliferatif faza doğru ilerletme etkilerini ortaya koymuştur. Çalışma sonunda Au/Perl ve Au/Perl/Chit nanokompozitlerinin MRSA ile enfekte açık yaraların tedavisi için doğal bir terapötik formülasyon olarak topikal uygulaması önerilmiştir (Gharehpapagh ve ark., 2021). Hoffman ve arkadaşlarının çalışmalarında MRSA ile oluşturulan yara enfeksiyonunun tedavisinde geniş spektrumlu bir biyosidal antiseptik (ASP-105) olan yeni bir topikal tedavinin etkinliğini değerlendirmek için tam kalınlıkta eksizyonel yara modeli oluşturulmuştur. ASP-105, fizyolojik pH'da (pH = 7,14) geniş bir mikroorganizma yelpazesine karşı bağımsız katyonik ve doğrudan oksitleyici aktiviteye sahip olan oksiklorin, serbest amonyum ve metillenmiş amonyum bileşenlerinin bir kombinasyonunu içermektedir. 2 ayrı deney grubuna Tegaderm kaplama yoluyla 20 µL ASP-105 ve Basitrasin (500 U/mL) uygulanmıştır. Enfeksiyonun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için fareler 14. güne kadar günlük olarak izlenmiştir. Yaralar günlük olarak incelenmiş, klinik durum değerlendirilmiş ve enfeksiyon parametreleri kullanılarak kategorik olarak puanlanmıştır. Enfeksiyon parametreleri 0 = kızarıklık, ödem veya akıntı yok; 1=hafif inflamasyon ve bir miktar akıntı; 2 = kızarıklık, ödem, akıntı ve/veya renk değişikliği; 3 = ağır inflamasyon, renk değişikliği ve pürülan akıntı olarak nitelendirilmiştir. Yaraların klinik muayenesinde gruplar arasında belirgin farklılıklar ortaya çıkmıştır. Basitrasinle tedavi edilen hayvanlarda herhangi bir pürülan akıntı, eritem veya başka bir inflamasyon olmadan minimal enfeksiyon belirtileri görülmüş, kontrol grubunda ise enfeksiyondan 2 gün sonra pürülan akıntı, inflamatuvar yara yatakları gelişmiştir. ASP-105 ile tedavi edilen farelerin neredeyse tamamı (%80) 3 günlük tedavi süresi boyunca bakteriyel yüklerde kolaylıkla fark edilebilir bir azalma göstermiş ve bu da tedavinin ilk 2 gününde önemli ölçüde daha düşük bakteri yükü ile sonuçlanmıştır. ASP-105 ile tedavi edilen 5 hayvandan 3'ünde (%60) enfeksiyonla ilişkili önemli klinik değişiklikler gelişmiştir. ASP-105 ile tedavinin yaranın kapanmasını engellemediği veya fareleri olumsuz yönde etkilemediği ortaya konmuştur (Hoffmann ve ark., 2020). Tajabadi ve arkadaşlarının çalışmasında

enfekte yanık yarası oluşturulan farelerin doku kesitlerinin değerlendirilmesi sonucu yanık indüksiyonundan sonraki 4. günde inflamatuvar yanıt sergilediği ifade edilmiştir. İnflamatuvar yanıtın sonuçları ise, *B. bacteriovorus* ile tedavi edilen grupta 14. günden sonra yanık oranının azaldığı, ancak kontrol grubunda inflamatuvar yanıtın yüksek olduğunu göstermiştir. Fibroblastik göç ve epitelizasyon, *B. bacteriovorus* ile tedavi edilen grupta hem kontrol hem de antibiyotik ile tedavi edilen gruplara göre daha yüksek çıkmıştır. Sonuçlara göre fibroblastik migrasyonu, *B. bacteriovorus* ile tedavi edilen grupta 7. günde, kontrol ve antibiyotik grubunda ise 14. günde başladığı görülmüştür (Tajabadi ve ark., 2022). *B. Bacteriovorus*'un cerrahi travma, enfeksiyon ve yanık gibi durumlarda bağışıklık hücrelerinin üretimini uyararak ve/veya cilt enfeksiyonlarına neden olan patojenlerini yok ederek konakçı sağlığı ve cilt iyileşmesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir (İto ve ark., 2012).

Liu ve arkadaşlarının çalışmasında *B. bacteriovorus* içerikli hidrojinin *Vibrio vulnificus*'un neden olduğu yara yeri enfeksiyonunun iyileşmesi ve antibakteriyel mekanizmaları üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmada fareler Aquacel Ag (iyonik gümüş içeren hidrojel), *B. bacteriovorus* içeren hidrojel, pozitif ve negatif kontrol grubu olmak üzere dörde ayrılmıştır. Aquacel Ag grubu, akıntılı enfeksiyon meydana gelen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3. günde yara iyileşmesinde kayda değer bir üstünlük göstermiş ancak tüm yara iyileşme süreci boyunca enfekte olmayan kontrol grubu ile istatistiksel olarak bir fark yaratmamıştır. Buna karşılık *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubu, negatif kontrol grubu da dahil olmak üzere diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılıkta yara iyileşmesini hızlandığını göstermiştir. 10. günde, *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubunda yara kapanması %100'e yaklaşırken, negatif kontrol grubu ve Aquacel Ag grubunda %80'e yaklaşmış ve pozitif kontrol grubunda ise yaklaşık %70 olduğu görülmüştür. İlginç bir şekilde *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubu, enfekte yaraların iyileşmesini, enfekte olmayan yaralara göre çok daha iyi bir şekilde iyileştirebilmiştir. Enfekte gruplarda yaranın kapanma oranları 3, 7 ve 10. günlerde sırasıyla %48, %85 ve %94 olduğu görülmüş ve enfekte olmayan yaralarda yara kapanma oranları sırasıyla %18, %52 ve %81 oranına sahip olduğu bildirilmiştir. *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubunun bu kadar iyi yara iyileştirme etkisi, yalnızca güçlü antibakteriyel yeteneğiyle değil

aynı zamanda hidrojel yapısıyla da ilgili olabileceği ifade edilmiştir. 7. günde, *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubu dışındaki tüm gruplarda lokal doku nekrozu, epidermal hasar ve inflamatuvar hücre agregasyonu meydana gelmiştir. *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubu sadece minimal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile tam bir epitel tabakası göstermiştir. Aksine, pozitif kontrol grubu ve Aquacel Ag grubu, bakteriyel enfeksiyondan sonra şiddetli inflamasyona işaret eden büyük bir inflamatuvar hücre birikimi göstermiştir. Negatif kontrol grubunda yaradaki epidermis ve dermis arasında geniş boşluk görülmüştür. *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubunda granülasyon dokusu yeni epidermis tabakası ile tamamen kaplanmış ve yara boşluğu belirgin nekroz olmadan küçültülmüştür. 10. günde, *B. bacteriovorus* içeren hidrojel grubu sürekli ve sağlam epidermin oluşumunu iyileştirmiş ve granülasyon dokusu iyi bir şekilde oluşmuş, yağ bezleri ve saç kökleri gibi cilt ekleri ortaya çıkmıştır. Buna karşılık, pozitif kontrol grubunda ve Aquacel Ag grubunda 10.günde hala inflamatuvar, nekrotik hücrelerin varlığından ve dermin düzensiz olduğundan bahsedilmiştir. Yara iyileşme sürecinin bu gruplarda çok daha yavaş ilerlediği sonucuna varmıştır. (Liu ve ark., 2023). Literatürde Gram-pozitif-negatif bakteriler ve *MRSA* ile oluşturulan cerrahi alan enfeksiyonlarında farklı uygulamaların etkinliğini inceleyen çok çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Ancak Gram-pozitif bakteriler ve *MRSA* ile oluşturulan cerrahi alan enfeksiyonlarında *B. bacteriovorus* etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Gruplara ait sepsis gelişme durumları incelendiğinde 72. saatte sakrifikasyon sonrası farelere ait karaciğer, dalak, kalp ve akciğer dokularının incelenmesi sonucu BB ve negatif kontrol grubunda sepsis görülmemiştir. Pozitif kontrol grubunda %70, *MRSA*+V grubunda %40, *MRSA*+BB grubunda %30 ve *MRSA*+BB+V grubunda ise %20 oranında sepsis gelişmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular doğrultusunda “***Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *B. bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının sepsis gelişimine etkisi vardır**” hipotezi kabul edilmiştir. Bakteriyel sepsis dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. *S. aureus* sepsise bağlı ölümlerle en sık ilişkilendirilen patojeni temsil etmektedir. Antibiyotik direncinin endişe verici düzeyde yayılması sonucunda, *S. aureus* kaynaklı sepsisi tedavi etmek için sıklıkla anti-virulans stratejileri önerilmektedir. Sepsisin tedavi

uygulamalarının etkinliği klinikte pek mümkün değildir ve hayvan modelleri gerektirmektedir. Sonuçlarımız bakteriyel virülansın ve özellikle *MRSA*'nın sepsis gelişiminde kritik bir rolünü ortaya koymuştur. *MRSA*, klinik tedavisinde çok zor bir sorun olan penisilinler, sefalosporinler, kloramfenikol, linkomisin, aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolidler, kinoftalonlar, sülfonamidler ve rifampisine dirençli bir tür çoklu ilaca dirençli “süper bakteridir”. Ayrıca *MRSA* enfeksiyonunun, yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle, insan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve küresel tıp camiasının dikkatini çeken dünyanın önemli bulaşıcı hastalıklarından biri olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle çoklu ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonları tedavi edecek etkili ilaçların bulunması acil bir ihtiyaçtır. Vankomisin, *MRSA* enfeksiyonunun tedavisi için uzun süredir en iyi ilaç olarak kabul edilmektedir. Ancak *S. aureus*'un vankomisine direnci her geçen gün artıyor ve bu durum sağlık camiasında yaygın endişeye neden olmaktadır (Cheung ve ark., 2021; Guo ve ark., 2020). Antibiyotik direncinin artması ile birlikte yeni antibiyotikler, var olanlar üzerine ileri araştırmaları ve yeni terapötik stratejileri gözden geçirmesini zorunlu kılmıştır. *B. Bacteriovorus*'un uygulamamız gibi nanoteknoloji de bu yeni terapötik stratejilerden biridir. Çalışmalarda nanoteknolojinin tıp ve biyoloji gibi alanlarında uygulanabileceğini bu nedenle invaziv olmayan tıpta önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmaktadır (Barbero ve ark., 2017). Toz haline getirilmiş nanopartiküller ve *E. coli* ve *S. aureus* gibi patojenik mikroorganizmalar üzerinde güçlü inhibisyon ve öldürücü etkilere sahip olduğu ifade edilmektedir (Li ve ark., 2017).

Bu araştırma sonucunda antibiyotik ve *B. Bacteriovorus*'un kombine uygulandığı grupta hem sistemik hem de lokal etkinliğinden dolayı sepsis gelişme oranının düşük olduğu dşnlmektedir. Sonuçlarımız enfeksiyon sırasında erken dönemde bakteri yükünün azaltılmasının sepsis gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. *B. bacteriovorus* gelecekte antibiyotik dirençli patojenlere karşı etkili bir kontrol ajanı olarak yaygın bir kullanım alanı bulabilme potansiyeline sahiptir. Bu erevede *B. bacteriovorus*'un inhibisyon potansiyeline, bakterinin immün sistem ile interaksiyonlarının belirlenmesine ve dirençli patojenlerin oluşturduğu derin doku enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlarla mücadelede potansiyel kullanımına yönelik kapsamlı çalışmaların sürdürülmesi gerektiği dşnlmektedir.

Çalışma sonunda (72. saat) bakteri yükleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; pozitif kontrol (MRSA) grubu ile MRSA+BB, MRSA+BB+V tedavi grupları arasında anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Pozitif kontrol (MRSA) grubu ile MRSA+V, MRSA+V ve MRSA+BB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Tedavi gruplarında gram başına düşen bakteri yükünü azaltmada en etkili tedavinin MRSA+BB+V grubunda olduğu, daha sonra sırasıyla MRSA+BB ve MRSA+V grubu olduğu belirlenmiştir. Doğrusal regresyon analizi modeli koloni sayısındaki değişime ait toplam varyansın %69,9'unu açıklamaktadır. Koloni sayısındaki azalmanın en iyi yordayıcısının MRSA+BB+V tedavi grubu olduğu belirlenmiştir ($\beta = -0.944$, $p < 0,001$). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular doğrultusunda “***Staphylococcus aureus* ile oluşturulan yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonlarında 3 gün boyunca günde üç kez *B. bacteriovorus* içerikli pansuman uygulamasının bakteri yüküne etkisi vardır**” hipotezi kabul edilmiştir. Sun ve arkadaşlarının *B. bacteriovorus*'un *K. pneumoniae* ve *E. coli* üzerindeki predasyon etkinliğini inceledikleri çalışmalarında oluşturulan biyofilm plaklarda 48 saat sonunda *E. coli*'de %83,4, *K. Pneumoniae*'de %81,8 oranında bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak *B. bacteriovorus*'un önemli ölçüde güçlü bir avcı aktiviteye sahip olduğu ifade edilmiştir (Sun ve ark., 2017). Baker ve arkadaşlarının *B. bacteriovorus*'un insan serumundaki *K. pneumoniae* hücrelerinin sayısını azaltma yeteneğini inceledikleri çalışmalarında avcı bakterinin patojen üzerinde etkili bir güce sahip olduğunu gösterdi. *B. bacteriovorus* HD-100'ün, karbapenem dirençli enfeksiyonların önemli bir nedeni olan *K. pneumoniae* klinik izolatının insan serumunda etkili bir şekilde avlanabildiğini göstermişlerdir. *B. bacteriovorus*'un 72 saatlik bir süre boyunca canlılığını koruduğu fakat 8 saatte (yaklaşık 5 Log 10 azalma) predatör popülasyon konsantrasyonunda bir düşüş oluşturduğu görülmüştür (Baker ve ark., 2017). Başka bir araştırmada, *K. pneumoniae*'nin enfeksiyon etkeni olarak kullanıldığı deneysel pnömonia modelinde intranazal yoldan uygulanan *B. bacteriovorus*'un akciğer dokusundaki *K. pneumoniae* konsantrasyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı ifade edilmiştir. Avcı bakteri çoğu sıçanın akciğerlerinde *K. pneumoniae* bakteri yükünü ortalama olarak 3,0 log10'dan fazla azaltabildiği ifade edilmiştir (Shatzkes ve ark., 2016). Tjabadi ve arkadaşlarının farelerde *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu yanık yarası enfeksiyonuna

karşı *B. bacteriovorus* HD100'ün uygulanması çalışmasında ise Meropenem ve *B. bacteriovorus* uygulaması, kontrol grubuna kıyasla yara yeri enfeksiyonunun şiddetini azaltmıştır. Tüm gruplarda 3. günden 7. güne kadar CFU sayısında bir düşüş meydana geldiği fakat bu durumun 14. güne kadar devam ettiği belirtilmiştir. Kontrol ve antibiyotik gruplarında bakteri sayısında bir artış gözlenmesine rağmen *B. bacteriovorus* grubunda gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, *B. bacteriovorus*'un, bakteri tehdidinden hemen sonra uygulandığında farelerde yanık yarası enfeksiyonunu tedavi etmede, aynı uygulama ile antibiyotikten bile daha fazla etkili olabileceğini göstermiştir (Tajabadi ve ark., 2022). Tavşanlarda oluşturulan bakteriyel keratit modelinde *B. bacteriovorus* HD100 suşunun *P. aeruginosa* proliferasyonunu önleme yeteneği değerlendirildiği bir çalışmada 24 saat sonra McDonald-Shadduck derecelendirme sistemine göre oküler inflamasyon belirtileri açısından değerlendirilmiştir. *P. aeruginosa* inokülasyonu ile perforasyon yapılan korneaların %54'ünün kornea perforasyonu (n=24) oluşmasına rağmen, oysa *B. bacteriovorus* inokülasyonu ile perforasyon yapılan korneaların (n=25) sadece %4'ünde olduğunu gözlemlenmiştir. *P. aeruginosa* proliferasyonu, *B. bacteriovorus* ile tedavi edilen gözlerde 7 kat azaldığı belirlenmiştir. *P. aeruginosa*'dan sonra enjekte edilen *B. bacteriovorus*, *P. aeruginosa* proliferasyonunda önemli bir azalma göstermiştir (24 saatte 1.03×10^4 CFU, $p < 0.01$). Bu azalma genel kornea skorunu önemli ölçüde etkilememiştir, ancak kornea perforasyonları sıklığında kayda değer bir azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (%4, $p < 0,001$). Floresin boyama ve yarık lamba muayenesi inokülasyondan 24 saat sonra *B. bacteriovorus* grubunda, kızarıklık ve floresin lekeli ülserle neden olmayan küçük bir infiltrattan oluşan korneaların minör patolojisini ortaya çıkarmıştır. Buna karşılık, *P. aeruginosa* enjekte edilen gözlerde büyük santral kornea ülseri ve ön oda majör pürülan akıntı görülmüştür. Sonuç olarak çalışmada *B. bacteriovorus*'un koloni sayısı bakımından kornea yükünü önemli ölçüde düşürmediği ifade edilmiştir. Ancak *B. bacteriovorus*'un oküler profilaksi modelinde *P. aeruginosa*'nın virülansını azaltabileceğini düşündürmektedir (de Souza ve ark., 2023). *B. bacteriovorus*, Gram-negatif patojenlere karşı önemli bakterisidal aktivite göstermesinin yanı sıra, besin eksikliği durumunda *S. aureus* gibi Gram-pozitif bakteri yüklerini de azaltabileceği görülmüştür. *B. bacteriovorus*'un Gram-negatif ve pozitif bakterilerin polimikrobiyal

kültürlerinde uygulanması olası bir tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir. *B. bacteriovorus* ayrıca konakçı hücrelerin içinde çoğalma yeteneğine sahip değildir ve 24-48 saat içinde makrofajlar tarafından fagolizozomal olarak parçalanabilmektedirler. Genel olarak bakıldığında, *B. bacteriovorus*'un toksik etkileri olmayan yeni bir tedavi olarak kullanılabileceği görülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, yapılan literatür taramalarına göre, *S. aureus* kaynaklı cerrahi alan enfeksiyon ajanlarına ilişkin *B. bacteriovorus*'un fare modelinde denendiği ilk çalışmadır. Çalışma bulgularımız, söz konusu avcı bakterinin cerrahi alan enfeksiyonlarının tedavisinde lokal kullanımda, standart tedavi uygulamalarına alternatif ve/veya kombine, etkili bir yöntem olabileceğini ortaya koymuştur. Çalışma sonunda;

- Enfeksiyon bulguları açısından tüm gruplarda pürülan akıntı ve yara açılması olmamıştır. 72 saatte MRSA+BB ve MRSA+BB+V gruplarında hiçbir belirti kalmamıştır.
- Sepsis bulgularının en az MRSA+BB+V grubunda olduğu belirlenmiştir.
- Tedavi gruplarında gram başına düşen bakteri yükünü azaltmada en etkili tedavinin MRSA+BB+V grubunda olduğu, daha sonra sırasıyla MRSA+BB ve MRSA+V grubu olduğu belirlenmiştir.
- Koloni sayındaki azalmanın en iyi yordayıcısının MRSA+BB+V tedavi grubu olduğu belirlenmiştir.

Önümüzdeki yıllarda, sürekli gelişen antimikrobiyal direnç dolayısıyla geleneksel antibiyotik tedavilerinin giderek sınırlanacağı, alternatif tedavi yöntemlerine duyulan ihtiyacın artacağı öngörülmektedir. *B. bacteriovorus* gelecekte antibiyotik dirençli patojenlere karşı etkili bir kontrol ajanı olarak yaygın bir kullanım alanı bulabilme potansiyeline sahiptir. Bu çerçevede *B. bacteriovorus*'un inhibisyon potansiyeline, bakterinin immün sistem ile interaksiyonlarının belirlenmesine ve dirençli patojenlerin oluşturduğu derin doku enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlarla mücadelede potansiyel kullanımına yönelik kapsamlı çalışmaların sürdürülmesi gerektiği düşünülmektedir. Mevcut çalışma, *B. bacteriovorus*'un diğer hayvanlar ve muhtemelen insan enfeksiyonları için terapötik olarak uygulanmasına yönelik ilk

adımdır. İnsan ve hayvan sağılığı için bir araç olarak kullanmak ve hem probiyotik hem de antibiyotik olarak potansiyeli ileri çalışmalarıla değeriendirilmesi önerilmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada vurgulandığı gibi antibiyotiğıe dirençli patojenlere karşı mücadelede gelecekte cazip bir yöntem olarak *B. bacteriovorus*'un "canlı bir antibiyotik" olarak potansiyel bir ajan olabileceğı düşünölmektedir.



7. KAYNAKLAR

- Allegranzi B, Aiken AM, Kubilay NZ, Nthumba P, Barasa J, Okumu G, Mugarura R, Elobu A, Jombwe J, Maimbo M, Musowoya J, Gayet-Ageron A, Berenholtz SM. A multimodal infection control and patient safety intervention to reduce surgical site infections in Africa: a multicentre, before–after, cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 2018; 18(5):507-515.
- Bakanlığı S, Müdürlüğü HSG & Başkanlığı BHD. Cerrahi Alan Enfeksiyonu Sürveyansı 2018.
Erişim:[file:///C:/Users/G%C3%BClseren%20Mara%C5%9F/Downloads/20210427093646_CERRAH_ALAN_ENFEKSYONU_SURVEYANSI_compressed.pdf],
Erişim tarihi: 20 Ağustos 2020.
- Bakanlığı S. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2017.
Erişim:[file:///C:/Users/G%C3%BClseren%20Mara%C5%9F/Downloads/USHESAZETRAPOR2017.pdf], Erişim tarihi: 20 Ağustos 2020.
- Bakanlığı S. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2021.
Erişim:[file:///C:/Users/G%C3%BClseren%20Mara%C5%9F/Downloads/USHIESA_OZET_RAPOR_2021.pdf], Erişim tarihi: 05 Eylül 2023.
- Baker M, Negus D, Raghunathan D, Radford P, Moore C, Clark G, Diggle M, Tyson J, Twycross J, Sockett RE. Measuring and modelling the response of *Klebsiella pneumoniae* KPC prey to *Bdellovibrio bacteriovorus* predation, in human serum and defined buffer. *Scientific reports*, 2017;7(1):1-18.
- Barbero F, Russo L, Vitali M, Piella J, Salvo I, Borrajo ML, Busquets-Fité M, Grandori R, Bastús GN, Casals E, Puntés V. Formation of the protein corona: the interface between nanoparticles and the immune system. *Semin Immunol*, 2017; 34, 52–60.

- Bashaw MA, Keister KJ. Perioperative strategies for surgical site infection prevention. AORN journal, 2019;109(1):68-78.
- Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Dellinger EP. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection. JAMA surgery, 2017;152(8):784-791.
- Centers For Disease Control And Prevention (CDC). Procedure-Associated Module: surgical site infection event [Internet]. Atlanta; 2016. Erişim: [<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscsscurrent.pdf>], Erişim tarihi:17 Ağustos 2021
- Centers for Disease Control and Prevention 2021. Surgical site infection event (SSI), National Healthcare Safety Network. Erişim:[https://apic.org/Resource_/TinyMceFileManager/Academy/ASC_101_resources/Surveillance_NHSN/ASCA_NHSN_SSI_Surveillance_2013.pdf], Erişim tarihi:17 Ağustos 2021
- Ceyhan Ö, Maraş G, Türe Yüce Z, Sağıroğlu P, Yıldırım Y. Farelerde *Klebsiella pneumoniae* ile Deneysel Olarak Oluşturulan Yüzeyel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* İçerikli Pansuman Uygulamasının Etkisi (TÜBİTAK 1002 Projesi)
- Chadha P, Katare OP, Chhibber S. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. Microbial pathogenesis, 2016; 99: 68-77.
- Chadha P, Katare OP, Chhibber S. Liposome loaded phage cocktail: enhanced therapeutic potential in resolving *Klebsiella pneumoniae* mediated burn wound infections. Burns, 2017; 43(7) :1532-1543.
- Cheung GY, Bae JS, Liu R, Hunt RL, Zheng Y, Otto M. Bacterial virulence plays a crucial role in MRSA sepsis. PLoS Pathogens, 2021; 17(2), e1009369.
- de Souza CM, Martínez OF, Duque HM, Franco OL. Expanding therapeutic potential of *Bdellovibrio bacteriovorus* against multidrug-resistant pathogens. Drug Discovery Today, 2023;28 (6): 1-5.
- Dhasmana A, Singh L, Roy P, Mishra NC. Honey incorporated antibacterial acellular dermal matrix for full-thickness wound healing. Angiogenesis, 2018; 1, 8-10.

- Dinc G, Eren E, Kontas O, Doganay M. The efficacy of mesenchymal stem cell therapy in experimental sepsis induced by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in neutropenic mice model. *European Journal of Clinical Microbiology&Infectious Diseases*, 2020; 39(9):1739-1744.
- Dwidar M, Monnappa AK, Mitchell RJ. The dual probiotic and antibiotic nature of *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Bmb Rep*, 2012; 45(2), 71-78.
- Field A. *Discovering statistics using IBM SPSSStatistics* (5thed.). SAGE, 2018.
- Gharehpapagh AC, Farahpour MR, Jafarirad S. The biological synthesis of gold/perlite nanocomposite using *Urtica dioica* extract and its chitosan-capped derivative for healing wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021;183, 447-456.
- Guo Y, Song G, Sun M, Wang J, Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2020;10 (107):1-11.
- Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Critical care*, 2017; 21(1): 1-10.
- Hoffmann JP, Friedman JK, Wang Y, McLachlan JB, Sammarco MC, Morici LA, Roy CJ. In situ treatment with novel microbiocide inhibits methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a murine wound infection model. *Frontiers in Microbiology*, 2020;10: 3106-3111.
- Huang SM, Weng CH, Tzeng JH, Huang YZ, Anotai J, Yen LT, Lin YT. Photocatalytic inactivation of *Klebsiella pneumoniae* by visible-light-responsive N/C-doped and N-tourmaline/palladium-C-codoped TiO₂. *Chemical Engineering Journal*, 2020;379:122345.
- Iebba V, Totino V, Santangelo F, Gagliardi A, Ciotoli L, Virga A, Schippa S. *Bdellovibrio bacteriovorus* directly attacks *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cystic fibrosis isolates. *Frontiers in microbiology*, 2014; 5:280.
- Im H, Dwidar M, Mitchell RJ. *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100, a predator of Gram-negative bacteria, benefits energetically from *Staphylococcus aureus* biofilms without predation. *The ISME journal*, 2018;12(8):2090-2095.

- Im H, Son S, Mitchell RJ, Ghim CM. Serum albumin and osmolality inhibit *Bdellovibrio bacteriovorus* predation in human serum. Scientific reports, 2017; 7(1): 1-9.
- Ito H, Iida N, M Klinman D. Antibiotics Delay Wound Healing: an Effect Reversed by Co-Administering TLR 7 and 9 Ligands. Current Angiogenesis, 2012;1(1): 46-51.
- Jurkevitch E, Minz D, Ramati B, Barel G. Prey range characterization, ribotyping, and diversity of soil and rhizosphere *Bdellovibrio* spp. isolated on phytopathogenic bacteria. Applied and environmental microbiology, 2000;66(6): 2365-2371.
- Kalkan N, Karadağ M. Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede güncel yaklaşımlar ve hemşirelere yönelik önleme girişimleri algoritması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017;6(4), 280-289.
- Kayış U. Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları. Aydın Sağlık Dergisi, 2019;5(1), 1-12.
- Kılıç S, Özdemir Koçak F. Cerrahi alan enfeksiyonları ve önleme stratejileri. İçinden: Akkaya R, Akkaya B. . Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar. Bilgi Kültür Sanat Yayınları, Ankara, s. 478-486
- Lebba V, Santangelo F, Totino V, Nicoletti M, Gagliardi A, De Biase RV, Schippa S. Higher prevalence and abundance of *Bdellovibrio bacteriovorus* in the human gut of healthy subjects. PloS one, 2013;8(4): e61608.
- Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. Journal of Orthopaedic Research®, 2018; 36(1): 22-32.
- Li M, Zou P, Tyner K, Lee S. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of pharmaceutical nanoparticles. AAPS J, 2017;19: 26–42.
- Liu Y, Li F, Guo Z, Xiao Y, Zhang Y, Sun X, Zhe T, Cao Y, Wang L, Qingyou L, Wang J. Silver nanoparticle-embedded hydrogel as a photothermal platform for combating bacterial infections. Chemical Engineering Journal, 2020;382: 122990.
- Liu Y, Zhuan B, Yuan B, Zhang H, Li J, Wang W, Li R, Du L, Ding P, Jin, Y. Predatory bacterial hydrogels for topical treatment of infected wounds. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023; 13(1): 315-326.
- Liu Z, Norman G, Iheozor-Ejiofor Z, Wong JK, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in *Staphylococcus aureus* carriers. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017;5: 41-49.

- Maraş G, Ceyhan Ö, Türe Z, Sağıroğlu P, Yıldırım Y, Şentürk, M. The effect of *Bdellovibrio bacteriovorus* containing dressing on superficial incisional surgical site infections experimentally induced by *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Journal of Tissue Viability*, 2023; 32 (4):541-549.
- Marine E, Milner DS, Lambert C, Sockett RE, Pos KM. A novel method to determine antibiotic sensitivity in *Bdellovibrio bacteriovorus* reveals a DHFR-dependent natural trimethoprim resistance. *Scientific reports*, 2020;10(1): 1-10.
- McDaniel DK, Allen IC. Using *Klebsiella pneumoniae* to Model Acute Lung Inflammation in Mice. *Mouse Models of Innate Immunity: Methods and Protocols*, 2019; 169-180
- Milner DS, Ray LJ, Saxon EB, Lambert C, Till R, Fenton AK, Sockett RE. DivIVA controls progeny morphology and diverse ParA proteins regulate cell division or gliding motility in *Bdellovibrio bacteriovorus*. *Frontiers in Microbiology*, 2020;11: 542-549.
- Monnappa AK, Dwidar M, Seo JK, Hur JH, Mitchell RJ. *Bdellovibrio bacteriovorus* inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and invasion into human epithelial cells. *Scientific reports*, 2014;4(1): 1-8.
- Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 2020, 30(4), 619-635.
- Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the National Healthcare Safety Network. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2011; 32(10): 970-986.
- Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, Pinkston CM, Tucker C, Seligson D. Surgical wound classification and surgical site infections in the orthopaedic patient. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research & Reviews*, 2017;1(3): e022.
- Orhan Z. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Tedavisinde Kullanılan Antibiyotiklerin Genotipik Direnç Mekanizmaları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2021; 30(3): 177-184.
- Patini R, Cattani P, Marchetti S, Isola G, Quaranta G, Gallenzi, P. Evaluation of predation capability of periodontopathogens bacteria by *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100. An in vitro study. *Materials*, 2019; 12(12): 2008-2015.

- Renwick MJ, Simpkin V, Mossialos E. World Health Organization. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: The need for a One Health–One Europe–One World Framework. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2016.
- Rızalar S, Büyük ET, Uzunkaya GK, Şahin R, Tülin AS. Hemşirelerin yara bakım uygulamaları; Üniversite hastanesi örneği. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 2019;12(3): 163-169.
- Saralegui C, Herencias C, Halperin AV, de Dios-Caballero J, Pérez-Viso B, Salgado S, Lanza VF, Cantón R, Baquero F, Del Campo R. Strain-specific predation of *Bdellovibrio bacteriovorus* on *Pseudomonas aeruginosa* with a higher range for cystic fibrosis than for bacteremia isolates. Scientific Reports, 2020; 12(1): 10523.
- Shatzkes K, Chae R, Tang C, Ramirez GC, Mukherjee S, Tsenova L, Kadouri DE. Examining the safety of respiratory and intravenous inoculation of *Bdellovibrio bacteriovorus* and *Micavibrio aeruginosavorus* in a mouse model. Scientific reports, 2015;5:12899
- Silva V, Gabriel SI, Borrego SB, Tejedor-Junco MT, Manageiro V, Ferreira E, Poeta P. Antimicrobial Resistance and Genetic Lineages of *Staphylococcus aureus* from Wild Rodents: First Report of mecC-Positive Methicillin-Resistant *S. aureus* (MRSA) in Portugal. Animals, 2021;11(6):1537-1542.
- Singla A, Qureshi R, Chen DQ, Nourbakhsh A, Hassanzadeh H, Shimer AL, Shen FH. Risk of surgical site infection and mortality following lumbar fusion surgery in patients with chronic steroid usage and chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Spine, 2019;44(7):408-413.
- Sun Y, Ye J, Ho Y, Chen H, Cao J, Zhou T. Predation efficacy of *Bdellovibrio bacteriovorus* on multidrug-resistant clinical pathogens and their corresponding biofilms. Japanese Journal of Infectious Diseases, 2017;70(5): 485-489.
- Tajabadi FH, Karimian SM, Mohsenipour Z, Mohammadi S, Salehi M, Sattarzadeh M, Fakhari S, Momeni M, Dahmardehei M, Feizabadi MM. Biocontrol Treatment: Application of *Bdellovibrio bacteriovorus* HD100 against Burn Wound Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa* in Mice. Burns, 2022; 49(5): 1181-1195.

- Tanner J, Padley W, Assadian O, Leaper D, Kiernan M, Edmiston C. Do surgical care bundles reduce the risk of surgical site infections in patients undergoing colorectal surgery? Asystematic review and cohort meta-analysis of 8,515 patients. *Surgery*, 2015; 158(1): 66-77.
- Taşdemir N. Yara iyileşmesi ve hasta bakımı. İçinden: Çelik S, Taşdemir N. Güncel Yöntemlerle Cerrahi Hastalıklarında Bakım. Çukurova Nobel Tıp Kitabevi. Antalya, 2018 s.151-155.
- Waso M, Khan S, Ahmed W, Khan W. Expression of attack and growth phase genes of *Bdellovibrio bacteriovorus* in the presence of Gram-negative and Gram-positive prey. *Microbiological Research*, 2020; 235:126437.
- World Health Organization. WHO Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance; (2014). <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Erişim Tarihi: 21Eylül 2021.
- Yang X, Xie B, Peng H, Shi G, Sreenivas B, Guo J, He Y. Eradicating intracellular MRSA via targeted delivery of lysostaphin and vancomycin with mannose-modified exosomes. *Journal of Controlled Release*, 2021; 329:454-467.
- Yee R, Yuan Y, Tarff A, Brayton C, Gour N, Feng J, Zhang Y. Eradication of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by persister drug combination. *Antibiotics*, 2022; 11(10), 1278-1283.

EKLER

Ek-1 etik Kurul kararı



Tarih: 01.12.2021

Toplantı Sayısı: 11



Karar No:21/239

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 01.12.2021 tarihinde Prof. Dr. Gültekin ATALAN 'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi
Vehbi GÜNEŞ	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Yusuf KONCA	Prof. Dr.	Ziraat Fakültesi
Ahmet ÖZTÜRK	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
M. Betül AYCAN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Ayşe EKEN	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi
Nurcan DURSUN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi
Sezer DEMİRBUĞA	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi
İbrahim KARAMAN	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi
Zeynep CAFEROĞLU	Dr.Öğr.Üyesi	Sağlık Bilimleri Fakültesi
İzzet Burçin SATICIOĞLU	Arş. Gör. Dr.	Tarımsal Araştırma ve Uygulama Merkezi ERÜTAN
Umut ALPMAN	Arş. Gör.	Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
Mustafa ERMİŞ	Veteriner Hekim	Deneyel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.
Ali KOÇ	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	Sivil Üye
Mehmet TAV	Dernek Üyesi (Avukat)	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi İç Hastalıkları Her Doç.Dr.Özlem CEYHAN tarafından sunulan "Farelerde Metisilin Dire Aureus İle Oluşturulan Yüzeyel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonlar Bacteriovorus İçerikli Pansuman Uygulamasının Etkisi" başlıklı proje yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliği

Tarih : 01.12.2021

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Gültekin ATALAN

:

Ek-2: Akademik Kurul kararı

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI AKADEMİK KURUL KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
13.10.2021	2021/ 30	40

Anabilim Dalımız Akademik Kurulu 13.10.2021 Salı günü saat 10:00' da Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Salime MUCUK başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

Anabilim Dalımız Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi Gülseren MARAŞ'ın "Farelerde Staphylococcus Aureus İle Oluşturulan Yüzeysel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine Bdellovibro Bacteriovorus İçerikli Pansuman Uygulamasının Uygulanmasının Etkisi" isimli çalışmayı Doç. Dr. Özlem CEYHAN danışmanlığında yapmasına oy birliği ile karar verildi.

Öğretim Üyesi	Görevi
Doç. Dr. Salime MUCUK	Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sultan TAŞCI	Üye
Prof. Dr. Mürüvvet BAŞER	Üye
Prof. Dr. Meral BAYAT	Üye
Prof. Dr. Handan ZİNCİR	Üye
Doç. Dr. Salime MUCUK	Üye
Doç. Dr. Nuray ŞİMŞEK	Üye
Dr. Öğr. Üyesi Sevil GÜLER	Üye
Dr. Öğr. Üyesi Yeliz SÜRME	Üye

Ek-3. Kurum izni

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.12.2021-169480



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Deneyel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü



Sayı : E-40175052-302.08.01-169480
Konu : Gülseren Maraş (İzin)

22.12.2021

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 22.12.2021 tarihli ve 169030 sayılı yazınız

Hemşirelik Anabilim Dalı Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Doktora Programı öğrencisi Gülseren MARAŞ'ın Doç. Dr. Özlem CEYHAN danışmanlığında yürüttüğü "Farelerde Staphylococcus Aureus İle Oluşturulan Yüzeysel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine Bdellovibro Bacteriovorus İçerikli Pansuman Uygulanmasının Etkisi" konulu tezinin çalışma deneylerini Merkez Müdürlüğümüzde yapması uygun görülmüş çalışma izni verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr. Vehbi GÜNEŞ
Merkez Müdürü V.

Belge Doğrulama Kodu :BSN8CTH86J Pin Kodu :37972

Belge Takip Adresi : http://ebys.erciyes.edu.tr/en/vison-Sorgula/validate_doc.aspx?eD=BSR8CTHAZ6&eS=169480

Adres:Talas Yolu Melikgazi KAYSERİ
Telefon:+90 352 437 49 01/24404 Faks:+90 352 437 52 73
e-Posta:dekam@erciyes.edu.tr Web:<http://www.erciyes.edu.tr>
Kep Adresi:erciyesuni@hs01.kep.tr

Bilgi için: Mustafa ERMİŞ
Unvanı: Veteriner Hekim
Tel No: 24404



Ek-4. BENZERLİK RAPORU

tez intihal

ORJİNALLIK RAPORU

% **17**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **16**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**
YAYINLAR

% **3**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	9lib.net İnternet Kaynağı	%2
2	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%2
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%2
4	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
5	dapsis.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
6	debder.org İnternet Kaynağı	%1
7	megep.meb.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
8	dspace.biruni.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
9	dekam.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Gülseren MARAŞ

Uyruğu: Türkiye (TC)

EĞİTİM

<u>DERECE</u>	<u>KURUM</u>	<u>MEZUNİYET</u>
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi	2019
Lisans	Akdeniz Üniversitesi	2009
Lise	Keçiören Lisesi	2004

İŞ DENEYİMLERİ

<u>YIL</u>	<u>KURUM</u>	<u>GÖREV</u>
2009 Hemşireliği	Medicana International Ankara Hastanesi	Ameliyathane
2012 Hemşireliği	Ankara Güven Hastanesi	Ameliyathane
2016 Hemşireliği	Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	Ameliyathane
Halen	Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	Araştırma Görevlisi

YABANCI DİL

YÖKDİL İngilizce Sağlık Bilimleri: 62,5

YAYINLAR

Maraş G, Kahraman H, Surme Y. Self-Confidence and Anxiety Levels of Nursing Students in The Decision-Making Process Related to Surgical Patient Care in The Covid-19 Pandemic. *Modern Care Journal*, 2023;20(4).

Maraş G, Ceyhan Ö, Türe Z, Sağiroğlu P, Yıldırım Y, Şentürk, M. The Effect of *Bdellovibrio bacteriovorus* Containing Dressing on Superficial Incisional Surgical Site Infections Experimentally Induced by *Klebsiella Pneumoniae* in Mice. *Journal Of Tissue Viability*, 2023; 32 (4):541-549.

Sürme Y, **Maraş G.** Psychometric Properties of The Turkish Version of The Surgical Anxiety Questionnaire (Saq). *Journal of Perianesthesia Nursing*. 2023.

Sürme Y, **Maraş G.** Recycling, Responsible Consumption and Nursing: A Qualitative Study of Surgical Nurses' Recycling and Medical Waste Management. *Journal of Nursing Management*, 2022; 30(8): 4514-4522.

Maraş G, Yılmaz İ, Ceyhan Ö. Ameliyathanelerde Çözümlememiş Mesleki Tehlike Cerrahi Duman: Bir Üniversite Hastanesi Örneği. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 2022; 38(3): 165-172.

Maraş G, Ceyhan Ö, Delen N. Intensive Care Nurses' Knowledge and Use of A Nursing Checklist: A Cross-Sectional Survey. *Journal Of Nursing Management*, 2022; 30(8): 4442-4451.

Maraş G, Sürme Y. Multimodal Treatment Approaches to Chronic Diseases. Exploratory Research and Hypothesis İn Medicine, 2022; 7(2): 95-101.

Ceyhan Ö, **Maraş G,** Türe Yüce Z, Sağiroğlu P, Yıldırım Y. Farelerde *Klebsiella pneumoniae* ile Deneysel Olarak Oluşturulan Yüzeyel İnsizyonel Cerrahi Alan Enfeksiyonları Üzerine *Bdellovibrio bacteriovorus* İçerikli Pansuman Uygulamasının Etkisi (**TÜBİTAK 1002 Projesi**)

Maraş G, Bulut H. Prevalence Of Nausea-Vomiting and Coping Strategies In Patients Undergoing Outpatient Surgery. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 2021; 36(5): 487-491.

Maraş G, Ceyhan Ö. Hemşirelik Öğrencilerinin Kişisel Sağlık Verilerinin Kayıt ve Korunması Konusundaki Tutumları. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 2021; 9(2): 498-509.

Maraş G, Ceyhan Ö. Meme Kanseri Hastalarda Ameliyat Sonrası Bulantı Kusma Risk Faktörleri ve Önleme Girişimleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021; 6(1): 32-40.

Maraş G, Ceyhan Ö. Ameliyat Öncesi Oral Karbonhidrat Solüsyon Kullanımının Ameliyat Sonrası İnsülin Direncine Etkisi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2019; 6(2): 35-40.