

Biyofilm

Duygu ÜNAL, Muhittin TAYFUR

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara
Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Biyofilm varlığına ait teori ortaya konulmadan önce biyofilm varlığını bulan ve farklı şekilde tanımlayan ilk kişi Antonie Van Leeuwenhoek'tur. Leeuwenhoek ilk olarak 17. yüzyılda (1684) dışından aldığı örnekte yer alan plaklar içerisinde yaşayan mikroorganizmalardan bahsetmiştir ve bu tarihten sonra 1978 yılına kadar biyofilmlerin oluşum süreciyle ilgili teoriden bahsedilmemiştir. Teoride bakterilerin büyük çoğunluğunun besin maddesi bakımından yeterli suda yaşayan ekosistemlerde yüzeylere yapışmış matriks ile kaplı biyofilmler içinde büyüdüğü belirtilmektedir. Ayrıca sabit halde bulunan bakterilerle, serbest halde bulunan bakterilerin şekilleri arasında farklılıklar olduğu ifade edilmektedir. Teorinin ortaya konulmasında yararlanılan birçok veride mikroskopik gözlemler ve doğrudan niceliksel iyileştirme tekniklerinde bakterilerin doğal sucul ekosistemlerde farklı yüzeylere yapışarak çoğalmalarının %99.9 kadarında biyofilmler aracılığı ile olduğunu göstermiştir. Bu çıkarımla biyofilmlerin tüm doğal ekosistemde oluşabilirliği kabul edilmektedir. Sadece derin yeraltı sularında ve okyanuslarda biyofilmler oluşmamaktadır (1,2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) "Gıda Kaynaklı Hastalıkların Küresel Yüku" raporuna göre; gıdaya bulaşmalar üretimden tüketime kadar geçen her aşamada olabileceği gibi su, toprak

ve hava gibi çevresel kaynaklardan da olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarla gıda kaynaklı enfeksiyonların en önemli kaynaklarından birinin biyofilmler olduğu belirtilmiştir (3).

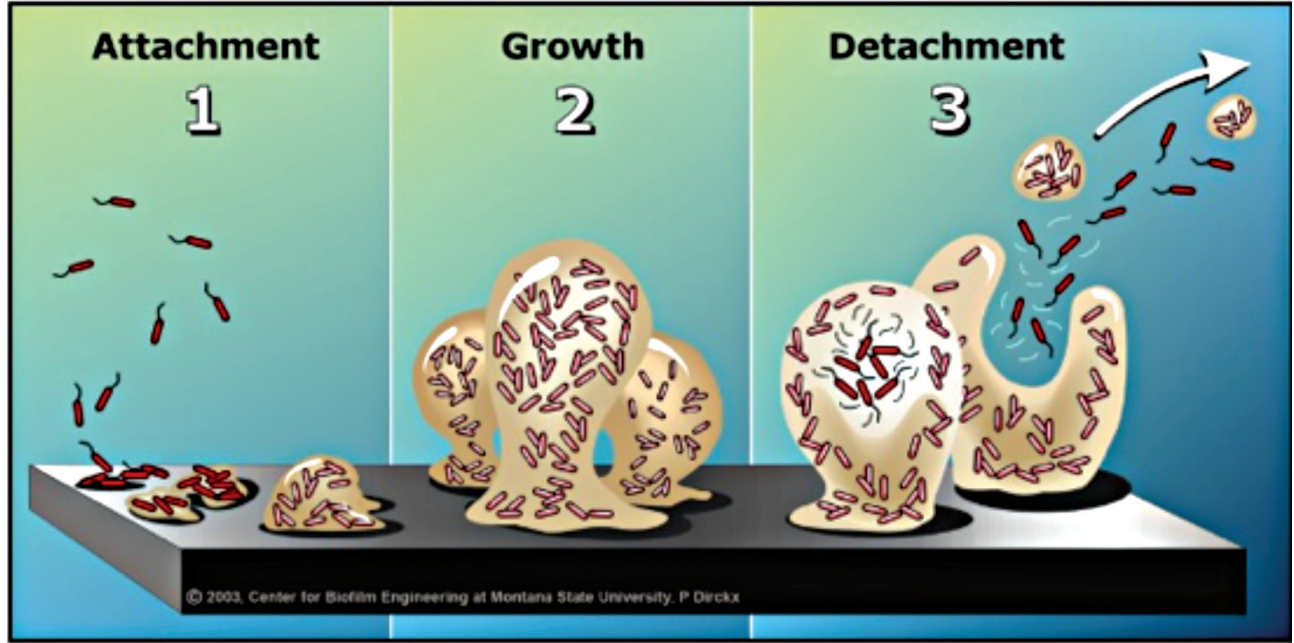
BİYOFİLM NEDİR?

Biyofilm bir yüzeye, bir ara yüzeye veya birbirine bağlanabilen kendi ürettikleri hücre dışı polimerik yapıda jele benzeyen bir matrise gömülü olarak yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu sağlam topluluk olarak tanımlanmaktadır (1).

Jelimsi tabaka, bakteri hücreleri tarafından üretilen "ekzopolisakarit" ya da "ekzopolimer" (EPS) adı verilen polisakarit bazlı ağ yapısıdır (4). Biyofilm yapısının %97 gibi büyük bir kısmını su oluşturur. Matriks içindeki diğer bileşenler ise; %1-2 EPS, %1-2 globuler glikoproteinler ve diğer proteinler, %1-2 nükleik asit, lipit, fosfolipitlerdir. Ancak bu yapısal yüzde payları mevcut organizmaların çeşidine, fizyolojik özelliklerine, gelişme ortamının doğasına, akışkanın tipine, genel fiziksel özelliklere göre değişebilmektedir (5).

BİYOFİLM TABAKASININ OLUŞUMU

Biyofilm oluşumu bir dizi olayın zincirleme gelişmesi sonucunda gerçekleşmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Biyofilm oluşum aşamaları.

Kaynak: http://www.biofilm.montana.edu/biofilm-basics/what_are_biofilms.html -Erişim Tarihi:30.05.2017

Tablo 1. Biyofilm oluşturan mikroorganizmalar ve yüzey proteinlerinin fonksiyonu *

Mikroorganizma	Yüzey Proteini	BAP'la Hemoloji	Fonksiyon
Staphylococcus aureus	BAP	-	Başlangıç tutunması ve abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumu
Pseudomonas putida	Mus 20	8e-136 %29 tanımlanmış	Başlangıç çekirdek kolonizasyonu
Salmonella enteritidis	BAPA	3e-114 %28 tanımlanmış	Biyofilm oluşumu Konukçu kolonizasyonu
Burkholderia cepacia	BAP	8e-135 %33 tanımlanmış	Son aşamada biyofilm oluşumu
Enterococcus faecium	Espfm	1e-125 %27 tanımlanmış	Ökaryotik hücrelerde yapışma
Enterococcus faecalis	Esp	2e-118 %26 tanımlanmış	Başlangıç tutunması ve abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumu
Pseudomonas fluorescens	LapA	8e-59 %25 tanımlanmış	Biyofilm oluşumunda dönüşümsüz tutunma aşamasında destekleme
Escherichia coli	YeeJ	5e-18 %21 tanımlanmış	Yapışma
Vibrio parahaemolyticus	VP1443	3e-05 %20 tanımlanmış	Biyofilm olgunlaşması

Kaynak: Gün İ, Ekinci F.Y. Biyofilmler: Yüzeylerdeki Mikrobiyal Yaşam. Gıda 2009; 34(3):165-173.

1. Sabit veya planktonik (yüzen) bakteriler sulu yüzeye çıkmakta ve birkaç dakika içinde bağlanarak "glikokaliks" olarak da isimlendirilen EPS üretmeye ve yüzeyi kolonileştirmeye başlamaktadır.
2. EPS üretimi, biyofilm topluluğunun üç boyutlu bir yapı geliştirmesine olanak tanmakta ve biyofilm toplulukları birkaç saat içinde gelişebilmektedir.

3. Biyofilmler, küçük veya büyük hücre yığınlarının ayrılması yoluyla veya tek tek hücreleri serbest bırakan bir tür "ekim dağılımı" yoluyla çoğalabilmektedir (6).

Biyofilm oluşumunu birçok faktör etkilemektedir. Bunlar; bakterilerin yüzeylere bağlanma düzeyleri, yüzeyin özellikleri, buldukları ortamın pH'sı, sıcaklık, bakteri türü, bakterilerin sayısı ve hücre duvarının yapısı (Gram pozitif ya da Gram negatif oluşu), bakteri hücresinin hareketliliği, buldukları ortamda var olan besin maddelerinin miktarı ve içeriği, iyon konsantrasyonu gibi birçok faktördür.

Biyofilm Birleşmiş Protein Yapısı (BAP-Biyofilm associated protein), mikroorganizmaların yüzeye kolonize olmasını sağlar. Bu durumda biyofilmin sürekli kalması açısından da önemlidir. Biyofilm birleşmiş proteinler ve biyofilm oluşumundaki fonksiyonları Tablo-1'de verilmiştir (7,8).

MİKROORGANİZMALAR NEDEN BİYOFİLM YAPISI OLUŞTURUR?

Biyofilm yapısındaki bakteriler, planktonik bakterilere kıyasla antibiyotik, dezenfektan ve ısıya karşı daha dirençlidir.

- Çevrenin zararlı etkilerinden korunmak,
- Besin elde etme,
- Yeni genetik özelliklerin kazanılması gibi faktörler mikroorganizmaların biyofilm yapıları oluşturma nedenleri arasında ön plana çıkmaktadır.

I. Çevrenin Zararlı Etkilerinden Korunmak

EPS matriksi çeşitli ajanların biyofilm içerisine girmesine bir iyon değiştiricisi gibi davranarak engel olmakla birlikte çevresel streslerden (ultraviyole ışığı, ortamdaki pH değişiklikleri, basınç değişiklikleri ve kuruma vb.) korur.

II. Besin Elde Etme

Biyofilm içerisinde bulunan su kanalları mikrokolonileri çeviren yüksek geçirgenliğe sahip primitif bir dolaşım sistemi gibidir. Bu sistem biyofilm içerisinde besinlerin eşit dağıtılmasının yanı sıra risk oluşturacak toksik metaboliklerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca EPS, bakterilerin kullanması için çevreden besin maddelerini (C-N-O-PO₄ gibi) konsantre etmektedir.

III. Yeni Genetik Özelliklerin Kazanılması

Doğal mikrobiyal canlıların evrimi ve genetik çeşitliliği için

yatay gen transferi çok önemlidir. Bu durum bakterilerin ilaç direnci kazanmasına imkan sağlamakla birlikte bakterilerin hücre teması yoluyla genetik malzeme aktarmasına imkan tanır (9).

BİYOFİLM OLUŞUMUNDA BAKTERİLER ARASI İLETİŞİM AĞI

Biyofilm oluşması için hücreler arası iletişim "quorum sensing" sistemi adı verilen bir sistemle sağlanmaktadır. Bu sistem hücreden hücreye iletilen sinyaller aracılığıyla bakteri biyofilm oluşumunu kontrol etmektedir ve bakteriye birçok avantaj sağlamaktadır. Sistemin en önemli özelliği bakterinin etrafındaki popülasyon yoğunluğunu saptamasıdır. Bu bilgi ile bakteriler gen kontrolünü sağlamakta ve bu topluluk biyofilmin temelini oluşturmaktadır.

Bu iletişim sistemi sayesinde bakteriler arasında koordineli bir şekilde besin kaynaklarına uyum gelişir. En önemlisi, enfeksiyon sırasında bakteriler arasındaki iletişim ile hastalık yapabilme ve konakta immün yanıtı direnç geliştirme özelliklerinde artış sağlamasıdır (10).

BİYOFİLM DİRENCİ

Biyofilmler içinde yaşayan bakteriler planktonik bakterilere kıyasla 1000 kat daha fazla direnç gösterebilirler. Yapılan çalışmalar biyofilm direncinin çok faktörlü olduğunu ve biyofilm topluluklarındaki direnç seviyelerini farklı mekanizmaların bir araya gelmesiyle oluşabileceğini göstermektedir. Antimikrobiyal ajanlara karşı dirençli olmayan bir mikroorganizma biyofilm oluşturduktan sonra dirençli hale gelmektedir ve dirençli olan mikroorganizma biyofilmden ayrıldıktan sonra tekrar durağan hale dönüşmektedir (11).

Biyofilmler antibiyotikler ve dezenfektanlara karşı direnç sağlamaktadır. Biyofilmi oluşturan hücrelerin önemli bir kısmının antibiyotik etkisi ile ortadan kalktığı, küçük bir kısmının ise canlılığını sürdürdüğü bilinmektedir (12). Biyofilm içerisinde üreyen bakterilerin dezenfektanlara direnç gözlenmesi, muhtemelen biyofilm tabakasının dezenfektan madde geçirgenliğine karşı bir engel oluşturmasına bağlıdır (13).

Biyofilm direnci multifaktöriyeldir ve etkileyen tüm faktörler göz önüne alındığında, biyofilmi oluşturan bakteri türü ve kullanılan antimikrobiyal ajana bağlı olarak farklı direnç mekanizmalarının etkili olabileceği görülmektedir (14).

BIYOFİLMİN ENDÜSTRİ ve SAĞLIK ALANINA ETKİLERİ

Biyofilmlerin sağlık ve gıda alanlarında olumsuz etkileriyle ekonomik kayıplara neden olduğu belirtilmektedir (15). Endüstriyel, çevresel ve tarımsal yönden biyofilmin oluşturduğu zararlar Tablo 2’de verilmiştir (16).

Biyofilmlerin yüzeyler üzerinde oluşturduğu hasarlar (aletler üzerindeki), ürün kontaminasyonları, enerji kayıpları ve oluşturdukları hastalık yapıcı enfeksiyonlar Amerika Birleşik Devletlerinde milyonlarca dolara mal olan kayıplara sebep olmaktadır. Biyofilmler sanayide her sene ürün ve sermaye teçhizatı hasarından (boru tıkanması, paslanma ve su kirliliği) sorumludur (8).

Gıda Endüstrisinde Biyofilm

Biyofilmler gıda endüstrisinde de ciddi sorunlar doğurmaktadır. Gıdalardan kaynaklı enfeksiyonların en önemli kaynağı olduğu bilinmektedir. Gıda endüstrisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan biyofilmlerin etkilediği sektörler arasında süt, et, kanatlı hayvanlar ve deniz ürünleri bulunmaktadır (17).

Biyofilm oluşumu ile gıda yüzeyinde film yığılımı, süt depolama tanklarında mikrobiyal kolonizasyon, ısı eşanjörlerinde kirlenme ve ambalajlama materyalinin yüzeyinde spor tutunması ve benzeri birçok sorun ortaya çıkmaktadır (18).

Süt endüstrisinde biyofilm matrisi içinde baskın olarak süt kalıntıları, proteinler ve kalsiyum fosfat gibi mineraller vb. yer almaktadır ve süt ürünlerinde herhangi bir kontaminasyon meydana geldiğinde ilk önemli sebep olarak biyofilm aklı gelmektedir (19).

Sağlık ve Biyofilm

Mikrobiyal biyofilmlerin insan sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır. Yapılan çalışmalar nozokomiyal enfeksiyonların yaklaşık %65’inden mikroorganizmaların oluşturduğu biyofilmlerin sorumlu olduğunu ve bu durumun tedavi giderlerini çok yükselettiğini ortaya koymaktadır (20). Bunlara ek olarak ABD’de gerçekleştirilen plastik cerrahi operasyonlarının %2’sinde biyofilm enfeksiyonları nedeniyle protezin değiştirilmesi gerekmektedir. İnsanda hastalığa sebep olan biyofilm ile ilişkili organizmaların kullandığı mekanizmalar henüz tam olarak çözümlenememiştir. Öne sürülen mekanizmalar arasında;

Tablo 2. Başlıca endüstriyel, çevresel ve tarımsal biyofilm zararları

Sistem	Biyofilmlerin Zararları
Endüstriyel ve çevresel	
Soğutma suyu kuleleri	Isı ve yoğunluk iletiminin azalması, verimde düşüş, biyofauling
Isı değiştiriciler - Vantilatör sistemleri	Isı iletiminin azalması, sağlık sorunları
Kağıt ve kağıt hamuru tesisleri	Ürün kalitesinde ve verimde düşüş, biyofauling
Gıdaların işlenmesi	Kontaminasyonlar, sağlık sorunları, ekipman hasarları, üretimde düşüş
Metal işçiliği	Metal işçiliği sıvısının degradasyonu
Madencilik	Madenlerin liçinginde biyofauling
Fotoğrafçılık	Hatalı basımlar, makina hasarları
Reverse osmosis	Membran geçirgenliğinin azalması, materyal degradasyonu
Yüzme havuzları	Sağlık sorunları
Lavabo, tuvalet vb. boruları, drenaj sistemleri	Akış hızında azalma, kontaminasyonlar
Klozetler	Kozmetik degradasyonu
Proses ekipmanları	Korozyon ve biyodeteriorasyon
Enerji santralleri kondansatörleri	Isı transfer dayanıklılığında artıştan dolayı enerji kayıpları
Petrol ve gaz drenajları, boru hatları	Su enjeksiyon kuyularının tıkanması, ekşime (H ₂ S üretimi), korozyon
İçme suyu boruları - Su dağıtım sistemleri	Sağlık sorunları, kontaminasyonlar, kötü koku, kötü lezzet, bulanıklık, biyofauling, tıkanıklık
Gemi gövdeleri	Sıvı sürtünmesine duyarlılığın artışı nedeniyle güç kayıpları ve yüksek maliyet
Tarımsal	
Üzümler ve turunçgiller	Pierce’s hastalığı
Patatesler	Halka-kök hastalığı
Sığırlar	Mastitis

Kaynak: Güvense NC, Ekmekcioğlu S. Biyofilm Kontrolünde Biyositler ve Etki Tarzları. Mikrobiyoloji Dergisi 2016; 14 (1):1-19.

- Kanda veya üriner sistemde, implantlar üzerindeki biyofilminden ayrılan hücre veya hücre topluluklarının enfeksiyona yol açması,
 - Endotoksin üretimi,
 - Yapısal direnç gösterme yoluyla konak bağışıklık sistemi karşısında varlığını sürdürme,
 - Varlığını biyofilm içerisinde rezistans plazmid değişimi yapma aracılığıyla, antimikrobiyal madde direnci kazanarak sürdürme bulunmaktadır (21).
- Biyofilmlerle ilişkili olan enfeksiyon veya hastalık, inatçı enfeksiyonlar ve implant kaynaklı enfeksiyonlar Tablo 3'de yer almaktadır (16).

Tablo 3. Biyofilmlerle ilişkili tıbbi enfeksiyonlar

Enfeksiyon veya hastalık	Etken Mikroorganizmalar
Dental plaklar (diş çürüğü, diş eti iltihapları)	Asidojenik gr (+) koklar (<i>Streptococcus sanguis</i> vb.)
Periodontitis	Gr (-) anaerobik ağız bakterileri (<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Actinobacillus</i>), <i>Candida albicans</i>
İnatçı enfeksiyonlar	
Otitis media	Non-tipik <i>Haemophilus influenzae</i>
Kaslar, iskelet enfeksiyonları	Gr (+) koklar (<i>Staphylococcus sp.</i>)
Safra yolu enfeksiyonları	Bağırsak bakterileri (<i>Escherichia coli</i> vb.)
Osteomyelitis	Çeşitli bakteriyel ve fungal türler-genelde karışık olarak
Enfeksiyöz böbrek taşları	Gr (-) basiller
Kronik tonsillit	Değişik türler
Kistik fibrozis pnömonisi	<i>P. aeruginosa</i> ve <i>Burkholderia cepacia</i>
Meloidosis	<i>P. pseudomallei</i>
Bakteriyel prostatit	<i>E. coli</i> ve diğer gr (-) bakteriler
Nekrotizan fasiit	Grup A streptokoklar
Gastrointestinal ve biliyer traktus enfeksiyonu	<i>E. coli</i> gibi bağırsak bakterileri
İmplant kaynaklı enfeksiyonlar	
Yapay kalp kapakçığı (endokarditis, sepsis)	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. aureus</i> (koagülaz (-) <i>Staphylococcus sp.</i>)
Kontakt lensler (keratit)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i> (gr (+) koklar)
Üriner kateter enfeksiyonları (bakteriüri)	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Candida sp.</i>
İntravasküler kateterler (sepsis, endokarditis)	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , Gr (-) bakteriler
Merkezi venöz kateterler (sepsis)	<i>S. epidermidis</i> ve diğerleri (koagülaz (-) <i>Staphylococcus sp.</i>), <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i>
Hickman kateterleri (kontaminasyon, borularda tıkanma)	<i>S. epidermidis</i> , <i>C. albicans</i>
Kırık, çıkıklarda yerleştirilen platin vb. ortopedik aletler (sepsis)	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , Peptokoklar, Streptokoklar, Gr (-) bakteriler, <i>Propionibacterium acnes</i>
Yoğun bakımda pnömoni	Gr (-) basiller
IDUs	<i>Actinomyces israelii</i> ve diğerleri
Endotrakeal tüpler (pnömoni)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , geniş bir bakteri ve fungus çeşitliliği
Yapay ses telleri	<i>Streptococcus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Candida sp.</i>
Peritoneal dializ (CAPD) peritonitisi	Çeşitli türler
Penis protezleri	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>

Kaynak: Güvense NC, Ekmekcioğlu S. Biyofilm Kontrolünde Biositler ve Etki Tarzları. Mikrobiyoloji Dergisi 2016; 14 (1):1-19.

Özellikle akut enfeksiyonların birçoğunun tedavisinde antibiyotikler etkinlik gösterebilmektedir. Bu durum bakterinin antibiyotiğe direnç durumu ile ilişkilidir (22). Araştırmalarda antibiyotikle gerçekleştirilen tedavilerde biyofilm bakterilerinin, aynı türdeki planktonik olarak yaşayan diğer bakterilere göre 1000 kat daha dirençli oldukları bildirilmiştir (23).

Özellikle hastalıkla mücadelede antibiyotiklerin dozlarının biyofilm yapılarına göre ayarlanması ve düzenlemeler yapılması hastalık etkeninin ortadan kalmasında başarı sağlamaktadır. Bu aşamaların göz ardı edilmesiyle yapılan antibiyotik tedavilerinde biyofilm varlığı devam etmekte, hastalık ortadan kalkmamaktadır (9).

BİYOFİLM KONTROLÜ ve ENGELLENMESİ

Biyofilm kontrolü ve önlenmesinde mekanik temizleme, antimikrobiyel ajanların (biyositler) kullanımı, önemli besinlerin kaldırılması ile biyofilm gelişimini engelleme, mikrobiyel yapılaşmaları engelleme, biyokütle çıkarımının desteklenmesi tekniklerinin yanı sıra enzimler, ultrason, elektrik gibi yeni yöntemler de biyofilme mücadelede kullanılmaktadır (17,24).

Biyofilm oluşumunun engellenmesinde en önemli ilk aşama hücrelerin yüzeye tutunmalarını engellemek için düzenli, etkin temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinin yapılmasıdır (24).

Gıda endüstrisinin biyofilm kontrolü ve biyofilm uzaklaştırılmasında uyguladığı en etkin yöntem mekanik temizliktir. Bu uygulama yüzeye mekanik olarak yüksek kuvvet ya da basınç uygulayan otomatik fırçalar yardımıyla yapılmaktadır. Bu yöntem düşük basınç ve jel temizleyicilerle yapılan temizlik işleminden daha etkin olmaktadır (17).

Su dağıtım sistemlerinde ise mücadele henüz biyofilm tabakası oluşmadan gerçekleştirilmelidir. Bunun için dezenfeksiyon işlemi düzenli yapılmalı ve süreç takip edilmelidir. Su dağıtım sistemlerinin kurulumu planlanırken iyi bir dizaynın yapılması, kullanılan su depolarının düzenli bakımlarının sağlanması ve sistemde kullanılan tesisat malzemesinde seçilen ürünün kalitesi biyofilm tabakasının oluşmaması için alınacak önlemler arasında yer almalıdır. Önlem alınmayan su sistemlerinde biyofilm tabakalarının korozyon oluşumuna yol açarak ekonomik kayıplara yol açmasının yanı sıra insan sağlığı üzerinde risk oluşturacağı unutulmamalıdır (25).

Klinik sistemlerde ise mikrobiyal birikimin engellenmesi açısından düzenli aralıklarla iyi bakım programları yapmak önemlidir. Ekipman ve malzeme yüzeylerinde biyofilm oluşumu ve mikrobiyal çekimin azaltılması ya da ortadan kaldırılması için tesislerde mümkün olan en uygun ve iyi kalitede ekipman ve implant malzemesi kullanmak yerinde olacaktır (24).

BİYOSİTLER

Biyosit, kelime anlamı olarak biyolojik bir varlığı öldüren, canlı öldüren, canlı kıran demektir (26). Biyofilmlerin endüstriyel veya tıbbi alanda yarattığı sorunlarla mücadelede biyositin doğru seçimi ve uygulanması mücadelede başarıyı elde etmek için önemlidir. Mikrobiyal aktiviteye karşı kullanılan antimikrobiyal ajanlar olarak biyositlerin etki tarzı 4 gruba ayrılmıştır ve bunlar Tablo 4'de gösterilmiştir (16).

Biyositlerin etkinliği birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Ortamın ısı ve pH'sı, mücadele edilecek mikroorganizmanın cinsi, yüzey yapısı, fizyolojik durumu biyositin gücünü etkileyen faktörlerdendir. Ayrıca biyositin uygulanma

Tablo 4. Biyositlerin etki tarzı

BİYOSİTLER			
Elektron Sevenler		Membran Aktive Edenler	
Okside ediciler	Elektron Sevenler	Parçalayıcılar	Proton Alıcılar
Halojenler	Formaldehit	İndirgeyiciler	Parabenler
Peroksit bileşikleri	FA-alıcıları	Biguanidler	Zayıf asitler
	Izothiozonlar	Fenoller	Pyrrithione
	Bronopol	Alkoller	
	Cu, Hg, Ag		

Kaynak: Güvense NC, Ekmekcioğlu S, Biyofilm Kontrolünde Biyositler ve Etki Tarzları. Mikrobiyoloji Dergisi 2016; 14 (1):1-19.

şekli ve süresi, konsantrasyonu da yine biyositin gücünü etkileyen diğer faktörler arasında yer almaktadır. Bunun için mücadelede biyosit etkinliğini ortaya koyan ölçüm testleri başlangıçta mutlaka yapılmalı ve uygulanacak alan için limitler belirlenmelidir. Limitin üzerinde biyosit kullanımının özellikle sistemde korozyona neden olarak ekonomik kayıplara yol açmasının yanısıra suyun kullanıldığı ya da dışarı edildiği ortamda canlılar üzerinde olumsuz etkilere yol açacağı unutulmamalıdır (16).

SONUÇ

Biyofilm sağlık ve endüstri alanında mücadele edilmediği takdirde halk sağlığını tehdit eden, endüstri açısından büyük kayıplara yol açan ciddi bir sorundur. Biyofilm mücadelesinde;

- Gıda işletmelerinde bir açıdan zorunluluk olan HACCP sisteminin oturtulması ve uygulanması,
- Büyük su şebeke sistemlerinde malzemenin doğru seçilmesi, kurulumunun ve dizaynının doğru yapılması,
- Su şebeke sistemleri, gıda endüstrisi ve klinik sistemlerin periyodik bakımlarının yapılması ve bu konuyla ilgili programlar oluşturulması,
- Biyofilmin oluşmasında hücreden hücreye iletilen QS sinyallerinin önlenmesi için daha fazla çalışma yapılması,
- Biyofilm mücadelesinde kullanılan biyositin mücadeleye uygun olarak doğru seçimi ve limitlerinin belirlenmesi,
- Daha fazla çevre dostu çözümler ortaya konulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-93.
2. Costerton JW1, Lewandowski Z, Caldwell DE, et al. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 1995;49:711-45.
3. World Health Organization. The World Health Organization Estimates of the Global Burden of Foodborne Diseases: FERG Project Report. http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/ferg-report/en, erişim tarihi: 30.05.2017
4. Fujishige NA, Kapadia NN, Hirsch AM. A feeling for the micro-organism: structure on a small scale. *Biofilms on plant roots. Botanical Journal of the Linnean Society* 2006;150:79-88.
5. Allison DG. The biyofilm matrix. *Biofouling* 2003;19:139-50.
6. http://www.biyofilm.montana.edu/biyofilm-basics/what_are_biyofilms.html erişim tarihi:31.05.2017
7. Türetgen İ. Su şebeke sistemlerinde mikrobiyal biyofilm tabakası. *Tesisat Mühendisliği Dergisi* 2006;92:29-32.
8. Gün İ, Ekinci FY. Biyofilmler: Yüzeylerdeki Mikrobiyal Yaşam. *Gıda* 2009;34:165-73.
9. Diana M, Ariafar MN, Akçelik N. İnsan ve hayvan sağlığı açısından risk oluşturan enterokokal biyofilm yapısının doğası. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2016;73:71-80.
10. Uludağ Altun H, Şener B. Biyofilm, infeksiyonlar ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:82-8.
11. Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes and Infect* 2003;5:1213-9.
12. Yassien M, Khardori N. Interaction between biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis* and quinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:79-89.
13. Çağlar K. Dezenfektanlara Direnç Gelişim Mekanizmaları? In: Dezenfektan İşlemi Ne Kadar Tehdit Etmektedir? Günaydın M, Saniç A, Gürler B (Eds) 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı, Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2005;702-14.
14. Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *J Bacteriol* 2002;184:1140-54.
15. Van Houdt R, Michiels CW. Biofilm formation and the food industry, a focus on the bacterial outer surface. *J Appl Microbiol* 2010;109:1117-31.
16. Güvense NC, Ekmekcioğlu S. Biyofilm kontrolünde biyositler ve etki tarzları. *Mikrobiyoloji Dergisi* 2016;14:1-19.
17. Akan E, Kınık Ö. Biyofilm oluşum mekanizması ve biyofilmlerin gıda güvenliğine etkisi. *Gıda ve Yem Bilimi - Teknolojisi Dergisi* 2014; 14:42-51.
18. Brooks JD, Flint SH. Biofilms in the food industry: Problems and potential solutions. *Int J Food Sci Technol* 2008;43:2163-76.
19. Simões M, Simões L C, Vieira M J. A review of current and emergent biofilm control strategies. *Food Science and Technology* 2010;43:573-83.
20. Uludağ Altun H, Şener B. Biyofilm infeksiyonları ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2008;39:82-8.
21. Çiftçi Z. Kronik tonsillitte biyofilmin rolü. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.
22. Costerton J W, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections science. 1999;284:1318-22.
23. Davey ME, O'toole GA. Microbial biofilms: From ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64:847-67.
24. Ceyhan N. Klinikte biyofilmlerin önlenmesi için antibiyofilm stratejileri. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:227-40.
25. İstanbulluoğlu H, Oğur R, Tekbaş ÖF. Su sistemlerinde mikrofilm (biyofilm) tabakası. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2010;9:553-5.
26. http://cevresagligi.thsk.saglik.gov.tr/dosya/Biyosidal/Brosurler/No_CS.DZ-002-10-2015.pdf erişim tarihi: 30.05.2017